



TITLE:

発酵プロセスの最適制御(Dissertation_全文)

AUTHOR(S):

大野, 弘

CITATION:

大野, 弘. 発酵プロセスの最適制御. 京都大学, 1978, 工学博士

ISSUE DATE:

1978-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r3706>

RIGHT:



発酵プロセスの最適制御

大 野 弘

発酵プロセスの最適制御

昭和52年10月

大野 弘

目 次

総 論	1
-----	---

第1章 発酵槽系の数式モデル	
§1 発酵槽系の運転の実際	3
1.1 抗生物質の製造法	5
1.2 アルコールの製造法	7
1.3 菌体の製造法	9
1.4 アミノ酸の製造法	13
1.5 有機酸の製造法	17
1.6 結 論	18
§2 問題の分析と定式化	19
2.1 問題の分析	19
2.2 培養系の数式モデル	22
2.3 リジン発酵のモデル	26
2.4 多段発酵槽系の数式モデル	29
2.5 結 論	30
第2章 連続発酵と半回分発酵	
§3 連続発酵における運転条件	31
3.1 定常最適点とその可到達性	31
3.2 最短時間問題の定式化とその解法	35
3.3 連続発酵の動的運転問題	37
3.4 応用例：リジン発酵	39
3.5 結 論	41
§4 半回分発酵における運転条件	43
4.1 問題の定式化とその解法	43
4.2 応用例：リジン発酵	47
4.3 結 論	49

第3章	発酵槽系の運転方式	
§5	単槽系の運転方式	50
5.1	問題の定式化	51
5.2	定性的な解答	53
5.3	応用例：リジン発酵	55
§6	多槽系の運転方式	60
6.1	多槽系の数式モデルの解析	61
6.2	定常運転下における多槽系	63
6.3	非定常運転下における多槽系	73
6.4	結論	82

付 録

A.	操作量を線形に含む最適制御問題の数値解法	83
A.1	グリーン定理を用いる手法	85
A.2	正準変換を用いる手法	88
A.3	最大感度法を用いる手法	90
B.	§4の定理の証明	95
C.	§5の命題の証明	96

使用記号表	98
引用文献	100
謝 辞	110

総論

本論文は、発酵槽系の運転・操作に関するいくつかの問題を取扱ったものである。それは、経験豊かな技術者の総合的な判断や、経営者の大局的な決断力に基礎したものではない。あくまでも、発酵槽系を記述する数式モデルを出発点として、主として目的生産物の収量を最大とするような運転法を数理的手法を用いて、理論的に研究したものである。かような最適化研究は、二つの実的な観点から、しばしば批判を受けている。その一つは、人工的なプロセスのモデルと“non-monetary”な評価の基準を採用しており、現実のコストや利益とはかけはなれている。そのため得られた結果が、実際にどれだけ役をちうるかは疑問である、というものである。また一方では、対象とするシステムが小さすぎて、全体的な産業活動の社会への影響をいっさい無視しており、かつ安全性や装置の外観、運転の容易さといった重要な要因も無視されている、という批評を受けている。K.G. DENBIGH の教科書“Chemical Reactor Theory”は、このような批評に答えた唯一のものといえよう。その中で彼は以下のような消極的な理由をあげて、最適化研究の意義について言及している。いずれの批評も最適化研究がその対象を定量的に表現しうるものに限定せざるを得ないという事実を十分には考慮してくれていない。しばしば採用されている評価基準である収量や収率などは、たしかに、現実の状況を十分に反映するものではないが定量的に表現可能な基準であり、これを対象として

おこなわれた最適化研究の結果は条件付であることを、はっきり認識しておく必要がある。この彼の主張を、より積極的に展開するなら、最適化研究の結果は、その提示のされ方によっては、技術者の総合的判断と経営者の大局的決断の指針として役立ちうるものであるといえよう。ある決定の成功・不成功は、それを行う人が、複雑にからみあった現実の現象の諸側面をいかに理解しているかにかかっている。最適化研究の結果も現象の諸側面の一つとして、決定の一材料となろう。

本論文の第1章は、現実の実施されてきた発酵槽の運転方式をつぶさに調べ何が主要な問題であったかを明確にし、それと同時に、この問題を定量的に表現することを試みる。第2章では、連続発酵と半回分発酵という代表的な運転方式のもとでの最適操作条件について言及する。第3章では、運転方式そのものを決定する問題を、単槽系・多槽系にわけて考察する。第1章から第3章をつうじて、応用例としては、リジン発酵を取上げる。それに対する具体的な計算結果は、「最適点」のみを示すのではなく、「運転時間」と「装置規模」という空間でのリジンの収量の達成可能領域として提示される。付録には、実際の計算に利用された数理的手法をまとめる。多くの引用文献は、最後にまとめて記す。

第1章 発酵槽系の数式モデル

§1 発酵槽系の運転の実際

この節では、発酵工業における諸製造技術のうち主発酵槽の運転・操作に関連した技術に限って、いくつかの例を記すが、これは、諸発酵に共通した問題を抽出するためである。これが、発酵プロセスの運転条件を、プロセス・システム工学の方法論やその数理的な手法を活用して、決定しようとする時の出発点となる。微生物の代謝反応を数式モデルで表現し、これを基礎にして、発酵槽の運転・操作に関する何らかの指針を得ようとした研究は、数としてはそれほど多くはないが、工業的に重要な、ほとんどすべての発酵に渡っていることは注目し得る。ただ、これらの研究成果が、実際の運転技術の改良をもたらしたかどうかは疑問である。多くの場合、長年の運転経験の積重ねによって、技術改良が行われて来た。これらの改良の経過に関するまとまった報告が公にされることはまれではあるが、微生物工学に関するいくつかの成書から、その実例をいくつか見ることができる。数式モデルを基礎とした研究と対比しつつ、技術改良の実例を調べることにより、本論文で取り上げることになる、基本的な問題を抽出しよう。

ローズは、微生物工業の多くのプロセスを俯瞰した著書の中で、生産物の用途に従って、微生物工業を三つのグループに分類している。この分類は、発酵工業の製造技術の特徴をうまく表現しており、各生産物ごとに、製造技術の実例を調べる前に、これらのグループに従って、その特徴を

概述することは有益であろう。第一のグループは、最も古くかつ、現在でも安定した最大の工業であるアルコール飲料工業である。この工業の製品は、専ら、その味とその他の官能的品質から判定される。そのため工業微生物工学の近代的な方法や手法の進歩から孤立する傾向にあり、それ以前に、多くの毛色の笈った研究を必要としている。また本来、数字や数量的解答を拒否する性質のものかもしれない。第二のグループは、医薬品の生産に関連したものである。医薬品工業と微生物工業の真の関係は、抗生物質の発見とその工業的製造の開始にはじまったといっても過言ではない。微生物工業の近代的な製造技術の発展は、ペニシリン発酵の開発を通じて確立されたといえよう。通気攪拌槽による純粋培養の技術は、他の多くの発酵に直ちに、応用しえた普遍的な技術であった。現代の微生物工業のアラント、およびその運転法は、この方向で統一・規格化されつつあるとさえ、いわれている。最後に、食品強化物の生産に関連した一群の微生物工業がある。アルコール飲料の強化・添加物として主たる用途を見い出しているアルコール発酵工業、近代生化学と遺伝学の直接の落子であるアミノ酸・核酸関連物質の製造工業、従来より比較的安定した市場を確保しているパン酵母といくつかの有機酸の製造工業、食糧問題を背景として生じつつある苔体製造工業といった雑多な物を含んぶ一群の工業である。これらの工業における製造技術の基本は、第二のグループのそれと変る所はない。以下、第二、第三のグループの発酵生産物の各々について、その製造法の実例を、下記の内外の書物

と、着者の見聞とによって概述する。

- (ア) 朝井勇宜編「微生物工業」, 朝倉書店(1956年)
- (イ) A. H. ROSE「工業微生物学」(中山清訳), 岩崎書店(1963年)
- (ウ) F. C. WEBB「生物化学工学」(小林達彦他訳), 産業図書(1964年)
- (エ) 近代工業化学23「生物工業化学」 朝倉書店(1969年)

1.1 抗生物質の製造法

ROSEの記載した抗生物質の製造法の一般的概観は次の通りである。あらかじめ種培養された苗を発酵槽中へ約1%容量仕込み、攪拌・通気・温度・pHを所定の値に調整する。原料である栄養源は、3~10日間続く、発酵期間中に間歇的に槽中へ添加される。一方 朝井編の著書中で有馬と石川の記したペニシリン製造法は、いわゆる回分発酵であり、発酵期間中の栄養源の追加はない。植苗量は10%前後で、発酵期間は3~5日で タンクの稼働率・ペニシリン生産速度等を考えて、最も経済的と思われる時点で発酵が打切られる。運転中は、通気量・温度は一定に保持されるよう、自動制御されている。pHに関する記載は特にはないが「ペニシリン生産に好適なpH-曲線が推定されるので、そのような発酵経過を取らせるよう努力する必要がある。」と述べている。抗生物質の発酵では、かびの生育に好適と考えられる条件と抗生物質生産に適したpH条件とが違っていることは、通常 基礎的研究から知られており、ROSEは、連続発酵プロセスで二槽を直列に配列し、第一槽において、

かびが糸状形に生育するのを保証するため7.0以下のpH値を持った培地を使用した例を記している。若木らは、間歇的に、発酵液を排出すると同時に新しい栄養源の補充を繰り返す製造法をみ出しているが、この排出・補充のサイクルを早くすれば"あるほど"上述の連続発酵に近づくものと考えられる。このような製造法を半連続発酵と呼び、最初に記した、栄養源の補充だけを行う製造法を、半回分発酵と呼ぶことにする。これらと、通常の回分・連続発酵をあわせた四つの製造法の違いは、いかに栄養源を補給し発酵液を排出せしめるかにあるといえよう。

抗生物質の微生物による合成過程を数式モデルで表現し、それを基礎として、運転条件を理論的に導びこうとした最初の研究は、CONSTANTINIDESら[1]によって1970年に報告されている。彼らは、回分発酵における最適温度曲線を、最大原理により求めているが、これは、通常の化学反応を対象とした最適温度分布に間する多くの研究の延長線上にあるといえよう。この理想的な発酵槽温度の制御に対して、KINGら[2]は、区分的に一定な温度で実現しようとする研究を報告している。これは、発酵期間中に、段階的に温度を変化させることを主張したものであるが、先の温度の連続的な変化を要求する制御方式より、いくらかは、現実的であるといえないことはない。KING[3]はさらに、目的生量を所定量得るに必要なエネルギーを最小とする、区分的に一定な温度制御を計算した結果を1975年に報告している。以上の研究が対象とした抗生物質はペニシリンである。一方、FOULARDら[4]は *Erythromycine* の回分発酵の最適

問題を同様の数式モデルを基礎として解いている。所望の抗生物質の生産量を最大とする温度およびpH制御を求めたものである。最後に、数式モデルを直接に使用していないが、連続型化学反応器の設計理論をノボマイシンの連続培養工程の改良に適用した例を見ておこう。REUSSER[5]は、ノボマイシン発酵にとっては、管型反応器を完全混合槽の後に結合させる発酵槽系を用いるのが得策であることを見いだしている。このような、発酵槽系の構成問題に対するアカデミックな関心は以外に根強く、1966年にBISHOFF、1973年にIMADAらの報告に接することができる(それらの内容については後述)。発酵に管型反応器を実際に用いるには、多くの技術上の問題をも含めて、総合的な判断を要求されるであろう。理論的には、所望の生産物の生産量が上るとしても、それだけで実用化されることは難しい。

1.2 アルコールの製造法

従来から、アルコールは、主として、嫌氣的な回分発酵によって製造されて来た。しかし、合成アルコールからの競争に直面して、多くの改良法が提案され、微生物の連続培養の初期の多くの研究はこの工業についてなされたといわれている。まず、従来からの嫌氣的な回分発酵の改良プロセスをいくつか見てみよう。Hildebrandt-Erb法あるいは、二段階法と呼ばれる製造法は、一種の半回分発酵である。非発酵性物質をあらかじめ加水分解したもので、まず好気培養を行う。この段階で、次の発酵に必要な酵母が十分に得られる。次いで、適当な酵母濃度に達した時点

に通気攪拌をやめ、全糖濃度が15%となるように糖蜜を供給する。この操作の後、嫌氣的条件下で発酵を行うものである。一方、フランスの *Benoit* によって考案された方法は、発酵液中の酵母を分離して再利用するものである。また、連続法と呼ばれる製造法は、発酵の終了した液を一部排出し、これに新たに糖源を投入して、再度発酵をおこなうものであり、一種の半連続操作である。これらの改良法はいずれも酵母の増殖に消費される糖分をできるだけ、おさえ、アルコールの対糖収率をあげることを目的としたものである。この種の問題は、苜蓿自身を目的生産物としない他の多くの発酵に共通した問題であり、種々の製造法の選択やその運転条件を決定する時の一つの評価の基準となるものである。上記の改良が目ざした問題が連続発酵法により、直ちに、解決されるというわけではないことに注意しよう。溢流する酵母を増殖で補充し、定常状態を保つには、糖の苜蓿による消費を相当覚悟せねばならない。そのため苜蓿の再利用を行うリサイクルの連続発酵も検討されているが、分離技術上の問題や、酵母自身の寿命という生化学上の問題が横たわっている。

以上に記したようなアルコール発酵の基本的な課題を理論的に解決しようとした研究は見当たらない。それは、酵母の代謝挙動の二面性——好氣的条件下での代謝である“呼吸”と嫌氣的条件下での代謝である“発酵”を正しく反映し、また酵母の寿命をある程度組みこんだ数式モデルを必要とするからで、現代のところ、このような目的でモデル化は行われていないようである。かようなモデルの作成と、そ

れを基礎にした理論的研究は、今後に残された大きな課題である。

1.3 苜体の製造法

パン酵母 パン酵母の製造では、その製品の品質は厳密な意味で、数量的な規準で判定しうるわけではない。たとえば“不純な臭はないか、味は渋白か、手でほぐせばべとつかないか、耐久性・発酵力は十分か、”といったことが酵母の品質をきめる。その意味では、第一のグループに属するといえる。このためこの質をかくとくする過程として、“熟成”過程を製造段階の最後に有している。山田が記した回分発酵では 発酵前期に通気を多くし、後期に半分に減じ、終期には 著しく通気を落して酵母の熟成を計る。このような通気操作法により、苜体の大きさの揃った、発酵力の強い酵母が得られるとしている。これは、プロセス工学の手法論で処理しえない難しさを含んでいるといえよう。また ROSE の記した、Meyer と Chaffé の特許では綿密な温度制御が要求されている。発酵初期の4~5時間は30℃に保ち、ついで24℃に下げ 発酵終期の2時間は再び、30℃に上げるというものである。以上の質的な面からなされる製造法の工夫と同時に、収量の面からの工夫として半回分法が知られている。流下法と呼ばれるこの方法では、栄養源を酵母の生育速度に比例して指数的に増加する速度で供給するものである。この指数的フィーディングを実現する自動装置が工夫されているが、多くの工場では、あらかじめ計算された間かくで、間けつ的にフィーディングを行う

と、ROSEは記している。WEBBは、パン酵母の連続製造法の興味ある実施例として、英国Dunnell社の方法を記している。これは6槽からなる多段発酵槽系で、前の5槽は正規の増殖段階用であり、残りの一槽は製品熟成用とされている。この多槽系の運転開始から定常運転までに要する時間は27時間で、定常運転期間中は各槽へ栄養源が供給され続けるという、原料の分布供給方式で運転を行なっている。この多槽連続発酵により生産性は、回分発酵の約1.7倍になったとされている。

食飼量としての苜蓿 何年後かには、食糧の絶対量の不足は深刻な問題となろう」という予測が、微生物の食飼量化を論ずる時、かならず最初に強調されるといってもいいのではないか。しかも、常に飢に直面していない人達の立場から。第二次大戦中のドイツにおけるトルウ酵母の食糧化の研究が、第二次大戦時に、本格的な企業化を見たように、微生物食糧工業の前途は、社会的・政治的要因に強く依存していると思われる。上記のドイツでの食糧酵母の製造は、通気効率のきわめて高い、完全に連続発酵用に設計されたタンクを用いておこなわれた。このタンクはWaldhof-Fermentorと呼ばれ、今日、アメリカ・ヨーロッパおよび我国での食糧酵母製造会社に広く採用されているものである。英国で研究され、ジャマイカで実施されている製造法は、半連続方式である。最初 $1-2 \times 10^8$ 個/ml の苜蓿濃度のもとで回分発酵をおこない、苜蓿数が 12×10^8 個/ml になった時点から毎時、25%の液量を取り出し、同量の新しい原料を補う。この操作が一週間続けられる。以上記した苜蓿製造の原料は、木材糖化液。

亜硫酸パルプ廃液・糖蜜といった糖質原料であったが、近年、新しい炭素源として石油に由来する炭化水素を用いた苳体製造に多大な関心がよせられた。発酵工業における製造法の変遷は、一般の化学工業におけるように、製造プロセス自体の変化におけるよりも、その原料の変化において特徴付けられることが多い。新原料をいかに効率よく苳に資化せしめ、目的生産物に変換せしめるかが、大きな問題となる。そのため原料の供給方式など、運転・操作レベルでの改良が中心となっている。石油に由来する炭化水素を原料としたいわゆる石油発酵においても同様に、苳による炭化水素の資化速度に関して発酵動力学に新しい課題を提供している。今後、発酵工業に定着していく新しい技術がここから生まれるかどうかは、興味深い問題である。

苳の増殖速度の数式モデルにもとずいた理論的な研究を見てみよう。最初の理論的研究は、おそらく、HERBERT[6]が1956年に、ケモスタットでの苳体収量を最大とする原料供給速度を導いたものであろう。これに用いられた苳体の増殖速度のモデルは、有名なMonodのモデルである。1966年BISCHOFF[7]は先述したように、反応器の組合せについて論じたが、これは、所与の速度で苳体を得るのに必要とされる反応器の総体積を最小にすることを目的としたものであった。これに用いられたのもMonodのモデルである。以上2つの研究は、いずれも、連続培養の定常状態を対象としていたのに対し、D'ANSらの一連の研究[8,9,10]は、連続発酵における非定常状態を取り上げている。彼らの最初の報告[8]では、培養槽の状態を最短時間で変化させる問題

が、次の報告[9]では、無限大の時間に得られる苜体の量を最大にする問題が扱われた。これらに使用されたモデルは、*Monod*のモデルであり、彼らは、このようなモデルが存在していたにもかかわらず、当時まで発酵プロセスの最適制御問題が扱われていなかったことに、大きなおどろきを、表明している。彼らの最後の報告[10]では、*Monod*のモデルにかわって、基質阻害を表現した一つのモデルを用いて、同様の最適制御問題が解かれた。*D'ANS*らの一連の研究で用いられた数学的手法は、飛行体の軌道制御に関連して開発されていたグリーン定理を用いた最適制御理論である。彼らの研究の実際的な有用性はともかく、発酵槽の運転に關係した問題に、このような数学的理論を持ち込んだことは評価されよう。同様の最適制御理論を用いて最適な培養条件を求めたものとしては、酵母の回分培養を対象とした*BOURDAUD*らの研究[11]がある。この研究では、温度とpHの2乗積分和から、適当な重みをつけて、酵母の収量を差引いた評価基準を最小とするような、温度とpHを決定したものである。このような、最適制御理論によく現れる評価基準は、酵母生産における、冷却水の問題に関連していないとはいえないが、実際的な問題から、相当遊離していよう。先のジャマイカの例では、熱帯地方の特殊性もあって、酵母の生育に望ましい温度を保持するには、発酵槽中の冷却装置の面積を大きくせねばならない。しかし、冷却費と酵母収量のバランス点での運転条件を見い出すかわりに、実際には、生育の適温がより高温側にある苜株の発見という根本的な解決を見ている。

1.4 アミノ酸の製造法

ここでいうアミノ酸の製造法とは、炭素源と無機のチッソ源から大量のアミノ酸を直接発酵によって、得る方法をいう。この直接発酵法により大量に製造されているアミノ酸の代表は、グルタミン酸とリジンである。前者は、グルタミン酸ソーダーとしての調味量の米国および日本における潜在的需要を背景として、1950年代半ばから工業的規模での生産が開始され今日に至っている。一方リジンは、微生物の代謝制御機構の見事な直接の応用として、大量に得られるようになって、今日その食品・飼料への添加物として、用途開発が強力に押進められているものである。

グルタミン酸 グルタミン酸の直接発酵法の発明から今日までの間、製造技術は大きく発展した。この発展に直接・間接に貢献してきた多くの研究は、細胞透過系を中心とした代謝制御の問題をクローズ・アップし、発酵工業における、バクテリア・ファージの重要性を認識せしめ、好気培養における酸素移動に関する研究を押進めるといった、単にグルタミン酸発酵にとどまらず、発酵全般に渡る多くの問題を提起しその解決に貢献してきた。これらの基礎的研究の進展に関する様相については、多くの成書から知れるが、実際の生産現場における、個別的な生産法の改良に関して、公にされることは少ない。以下に、グルタミン酸の製造法の変遷について著者の知り得た例を記す。

頭初、グルタミン酸発酵の炭素源としては、グルコースもしくは、デンプンを加水分解したグルコースが使用されていた。これは、よく知られたように、グルタミン酸生産菌は、

培地中のビオチンを制限することにより、はじめ、グルタミン酸を産出するという事実に由来する。そのためビオチンを多量に含む糖蜜のごとき安価な炭素源は使用しえなかった。この段階での発酵法は、発酵開始時に、十数トンの、原料を仕込み、約40時間、回分発酵をおこなったものである。この回分発酵法により、30~50g/lのグルタミン酸が30%前後の対糖収率で得られていた。ところが、メルク社のいわゆる“ペニシリン特許”はこの発酵法を一変せしめた。この特許の内容は、培養途中にペニシリンを添加するというもので、ビオチンを多量に含む糖蜜を炭素源として発酵を行なえることになった。これを契機として、細胞透過系を中心とした、代謝制御機構の解明へと、グルタミン酸発酵の研究は転換していったが、実際の運転法の改良の方向も、糖蜜原料をいかにうまく供給して、収量・収率を上げ、発酵時間を短縮するかという方向へ転換していった。すなわち、回分発酵から、半回分発酵へと、製造法は変換し、原料供給に関して多くの工夫がなされた。最初の原料供給法は、培養開始時に、6~8%の糖濃度になるよう糖蜜を仕込み、回分発酵を行う。糖切れ近くの時点で、ペニシリンを添加するとともに、糖蜜を連続的に供給し、糖濃度を一定に保つ。発酵終了の数時間は再び原料の供給を止め回分発酵を行い、グルタミン酸の生成速度が著しく低下した時点で、発酵を終了せしめる。このような原料供給方式による半回分発酵法で、グルタミン酸の収量・収率共に40%の増加を見た。原料供給方式は、さらに改良され、ペニシリン添加直後に、糖濃度が7%となるように、多量にかつ、急速に糖蜜を供給す

ることによって、最終的には培養液中のグルタミン酸濃度は 85 g/l 前後まで上げることが出来、発酵時間も 2~4 時間も短くなった。このような糖蜜の供給法の改良がある程度いきついた後には、安価な合成酢酸を糖蜜の一部もしくは全部とおきかえることがためされ、着実な成果を上げている。これは、酢酸からグルタミン酸へ至る代謝経路の生化学的な知見にもとずいて、酢酸の供給方式が検討されたことに大いにおっている。さらに新しい発酵原料である、炭化水素による生産も開始されようとしている。

グルタミン酸発酵の数式モデルにもとずいた理論的研究は、ほとんどない。これは、細胞造化機構にかかわるグルタミン酸生成と培養液中への排出をうまくまとめあげた数式モデルを作成することの難しさに由来している。しかし原理的には、現象の一側面だけでも表現する数式モデルを作り、これにもとづいて、限られた範囲の問題だけでも机上の計算でもって解決することは可能であろう。山下ら[12]は、この可能性を示唆し、その準備として回分培養の現場データを数学モデルに集約せしめている。発表当時は、このモデルを用いた最適化の問題は今後の課題として残され、現場データの整理・異常発酵の早期発見といった運転管理の面に使用されていることを記している。今日では、山下らの対象であったビオテン制限によるグルタミン酸製造法は、先に述べたように、ペニシリン添加法や界面活性剤の添加法へ完全に転換してしまっており、山下らの提案したモデルを用いて最適化計算を行う実地的な意義はないものと思われる。最後にグルタミン酸発酵における最適化問題の

興味深い例となるであろう問題をあげておく。通常の意味での栄養源ではないが、好気培養に共通した酸素の供給法に関する問題である。広瀬らによる系統的な研究により、「グルタミン酸発酵における最適酸素供給量は、培養相により異なり、芽体形成期では低通気がよく、グルタミン酸生成期には高通気が適当である」と知られている。この定性的な知見を、定量化するには、グルタミン酸生産芽の酸素消費の生化学的側面と同時に、培養液中への酸素移動といった化学工学的側面を考慮した数式モデルを要することは明らかであり、相当地に困難を伴うものと考えられるが、好気培養全般に共通した問題であり、今後の大きな課題となろう。

リジン リジン発酵においても、運転操作上の大きな問題は、栄養源の供給法にある。これは次の理由による。遺伝的にホモセリンの合成能を持っていない栄養要求株によってリジンは生産される。したがってその生育には、ホモセリンあるいは、それから生合成されるトレオニンとメチオニンを必要とする。しかし、厳密な代謝制御によって、リジンとトレオニンが共通して、リジン生合成経路の上流の一点——これはトレオニンの合成経路の上流点でもある——に作用する酵素の働きを阻害する。その結果、リジン生産芽の濃度を上げるべく、必須栄養素を多量に供給すると、リジンは蓄積されないし、また、それを制限すれば芽数が少なく、全体としてのリジン生産量は低下する。このことより、栄養素の供給法が重要となる。実際のリジン発酵では、この問題は、グルタミン酸発酵で見たよ

うは、半回分の原料供給法により解決の方法を見い出して
おり、また連続発酵法の可能性も試されている。連続発酵
法では、多くの場合、苳の生育とリジン生成の役割を各々
にほう 2槽直列の発酵槽系が採用され、上記の問題を解
決しようとしている。本論文は、このリジン発酵をケース
スタディーとして、今までしばしば記して来た、発酵槽系へ
の原料供給の問題に 数式表現をあたえ、これを理論的に
机上の計算として解く方法をあたえたものである。リジン
発酵におけるかような理論的研究は目下のところ他にはな
い。

1.5 有機酸の製造法

種々の有機酸の中からグルコン酸発酵を取り上げる。と
いうのは、この発酵は重要な発展しつつある工業で、その
用途も多岐に渡り、その上、これを対象とした数多くの数
式モデルが提案され、理論的にも研究されているからであ
る。まず、実際の製造法の例を見てみよう。ROSE の記し
た英国の例は、*Aspergillus Niger* を回転鍔製の円筒内で培
養するというめずらしいものである。これはカゴの液内培
養が培地への通気攪拌によらず空気流を培地表面に吹きつ
け回転攪拌によって空気を供給する唯一の工業規模でのプ
ロセスである。発酵は 5% 容量の発芽したカゴを植え、ド
ラムを 8~14 回転/分の速度で回転させながら培地中の糖濃
度が 1% 以下になるまで続ける。その後 ドラムの回転を
中止し、かびの苳糸体を培養液表面に浮上せしめる。同時
に、下面より培養液の 80% を排出させ、これに新しい栄養

源を補充して、再度発酵を行う。この半連続的操作により単位時間当りの収量は、回分操作によるよりも75%増加したといわれている。このプロセスで自然浮上という手段で菌体の再利用を実現していることは注目に値しよう。

数式モデルを用いた理論的研究は、上記の様なプロセスを対象としたのではなく、通常の通気攪拌槽での回分および連続プロセスを対象としたものである。RAYら[13]は、*Pseudomonas Ovalis*による回分発酵を研究している。この研究は例によって、最適温度およびpH曲線を求めたものである。連続発酵をも含めた同様の研究は、堀行らによって行なわれているが、それらの内容は、高松と堀行による総説[14]にまとめられている。カビを対象とした発酵の数式モデルは生長を考慮しなければ十分ではなく、他の発酵と違った難しさを有しているようである。これに基本的なモデル構造をあたえる研究は今後の大きな課題であろう。

1.6. 結論

5種類の発酵生産物の製造法の例をいくつか見て来た。多くの解決を待っている問題の中で、主発酵槽系へいかに原料を供給すればよいか、目的生産物を含む発酵液をどう排出せしめるかという問題が共通した基本的問題のように思われる。また、今日までの多くの理論的な研究が、この問題を正面から取り組んでいないことも明らかとなった。次節では、この問題を掘下げ数学的な表現をあたえる準備をおこなう。

§2 問題の分析と定式化

現実につづがる工学上の問題を論理的に取り扱う一つの方法は、その問題に数学的表現をあたえることである。それは、人間の論理的手段としての数学の一側面を十分に活用するために必要となる。そのためには、二つの準備を要する。その一つは、問題を分析して与えるだけ論理的構造を明らかにすることであり、それにより数学的な手段の正しい使用が可能である。他の一つは、問題が対象とする自然現象の数学的表現——現象のモデルを作ることである。この時、現象のモデル化は、問題それ自身から切離すことはできない。対象とする問題に丁度になった側面をモデル化することが必要でありかつ、十分である。この節では、前節の事例から抽出された問題をさらに深く掘下げ、対象とする現象の主要部分となる培養系の一つの数式モデルを導出する。この作業の後ではじめて、問題を数学的に記述し、計算をはじめることができる。

2.1. 問題の分析

前節において、幾種かの発酵生産物の製造法の実例を理論的研究と対比して記した。今日まで正面から取上げられていなかった大きな問題の一つが次の様なものであったことに要論はなかるう。

問題：「どのような発酵槽系を構成し、いかに原料をそれへ供給し、同時に、いかに目的生産物を含む発酵液を排出するべきか？」

この問題を解決する際に通常とられてきた思考過程は、次

の様な階層的な構造を持っているようである。

- (イ) まず最初、主発酵槽をいくつ、どのように並べるか、
いいかえれば、どんな連結構造を有する発酵槽システム
を選定するかが決定される。

今まで選定もしくは想定されたシステムは、実例に見たと
うり、最も単純な一槽だけから成っているシステム、それ
らを直列に結合した直列多槽システム、原料を各直列に連
結された槽へ供給しうる多槽分布供給システムなどであっ
た。このように想定しうるいくつかのシステムの中から、
ともかく一つのシステムが、対象とする発酵に最も望まし
いと考えて選定される。これは通常、基礎的な研究や、パ
イロット・スケールの実験、そして、蓄積されて来た実経験
などにもとづいて、行われて来た。この種の理論的研究と
しては、先に見た REUSSER [5] と、BISCHOFF [7] の研究、お
よび IMADA *et al.* [39] の研究の3つの研究があった。しかし、
これらは、次に述べる運転様式として連続定常運転を想定
したものであることを注意しておく。

- (ロ) 何らかの基準で選ばれた発酵槽システムに対して、
このシステムの運転方式が決定される。

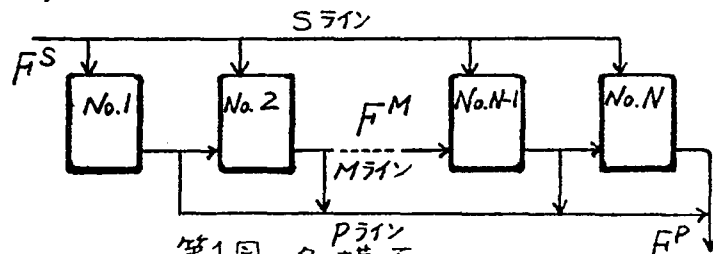
通常、運転方式は、回分・半回分・半連続・連続操作という言葉
で表現しうるだろう。これらはいずれも運転期間の主要部
分の様式を表現するものであって、全体的な意味において
は、これらの部分の前後にスタート・アップ操作とシャット
ダウン操作の部分が必ずつきまとっている。ここでは、運
転方式とは、運転期間全体に渡る物理流の時間的なパター
ンと定義しておこう。これに対して、(イ)の連結構造は、物

理流の空間的パターンといえよう。発酵工業においても、一般の化学工業におけると同様に、回分運転から連続運転へと移行する一般的傾向が認められるが、実例にしばしば見たように、半回分・半連続運転が相当おこなわれている。

(ii) 物理流の空間的・時間的なパターンの選定の後に残された問題は、具体的な数値として、運転条件を定めることである。

運転条件の決定は、従来は、実験と実経験から得られる知見の総合的判断にもとづいてなされて来たが、最近の発酵動力学の発展を背景に、数式モデルを用いて理論的に決定しようとする動向が見られる。実際には、培養系の数式モデルの信頼性の面から、まだ補助的役割しか演じていないようであるが、アカデミックな研究としては、最近富に活発になって来たことは前節で見たとうりである。

以上、発酵槽系の運転に関する問題は、三つの質的に異なる問題を含むことがわかった。本論文では最初の発酵槽系それ自身を決定する問題は直接に取り上げない。システムそのものは、すでに選定されたものとして、他の二つの問題を扱う。その際に、想定するシステムは、第1図に示すような「配管」を有する多槽系である。この系は、原料供給のラインS、培養液排出ラインP、各槽を直列に結ぶラインMよりなっている。



この系は視覚的には、直列多槽システムではあるが、中間

の移送ラインMのうちいくつかは、実質的な物理流が存在しなければ、その時には、並列の多槽系を表現するというぜいたくなシステムである。第二章では、二つの運転方式連続と半回分運転を想定し、この運転条件を決定するという最下位の問題を扱う。第三章では、運転方式自体を決定する問題を取り上げる。すなわち、ここでは、あらかじめ連続とか半回分といった運転方式をあてなひで、いかなる方式が最良かという問題をあつかう。

本節の残りでは、第1図に示した多槽系の数式モデルを導く。

2.2. 培養系の数式モデル

自然現象をモデル化するには、多かれ少なかれ、何らかの仮想的な状況というものを想定せざるを得ない。培養系のモデルを作るため、次の様な仮想的状況を想定する。その一つは、対象とあるシステムの要素である発酵槽は完全混合の状態にあるということである。この完全混合された液相という概念のもとでは、発酵槽を出る液中の諸物質の濃度は、発酵槽中のそれらに等しくなる。第二の仮想的状況は、本来、離散的な量である菌数を、何らかの連続的な物理量におきかえ、状態変数の一つとして、濃度 X を用いて系が記述し得るというものである。この結果、常微分方程式系で表現される培養系の数式モデルを導出することが出来る。以下にそれを記す。まず、単位容積の一つの閉じた系を考える。そこの菌濃度の増加速度 Y は次式であてえられるとする事は妥当であろう。

$$r_x = \mu_x \cdot X \quad (1.1)$$

ここで μ_x は、通常比増殖速度と呼ばれているものである。この μ_x なるものは、考えている系の状態に依存するだろう。たとえば系の諸物質の濃度の組 (S, P, \dots) の関数と考えられる。これらの物理量の組中に基濃度 X 自身を含ませることもありうる。この状態変数の組の時間的な変化は、系中に基が存在することにより引起されるものと考えられるから、これを表現する最も簡単な式は、

$$r_s = \mu_s \cdot X, \quad r_p = \mu_p \cdot X, \dots \quad (1.2)$$

これらの式中の μ_s, μ_p, \dots などはまた S, P, \dots などの関数と考える。(1.1), (1.2) によって常微分方程式系で表現される培養系の数式モデルの構造をあたえたが、残された具体的な問題は $\mu_x, \mu_s, \mu_p, \dots$ などの関数形を決定することである。多くの発酵動力学的研究課題は、この同定にある。培養系中に存在する基達の“個性”を問題にしたもう一つのタイプのモデルが考えられる。それは通常、微分積分方程式系で表現されるものである。これに関しては TSUCHIYA *et al.* [15] を参照されたい。以下の議論は、上記の常微分方程式系のモデルに限ることにする。

MONOD は、 μ_x がただ一つの物理量 S のみの関数となる状況を想定して、有名な次のモデルを得た。

$$\mu_x = \mu_m S / (K + S) \quad (1.3)$$

ここで S は制限基質濃度と呼 μ_m および K は実験定数である。さらに、彼は、制限基質濃度 S の変化を規定する μ_s と μ_x を次の線形関係で結びつけた。

$$\mu_s = -\mu_x / Y \quad (1.4)$$

ここで Y は、"Yield Constant" と呼ばれる実験定数である。また多くの研究者は、(1.4) の線形関係を少し修正して

$$r_s = -r_x / Y + a \quad (1.5)$$

を提案している。しかし、いずれにせよ、(1.3) と (1.4) もしくは (1.5) を (1.1) と (1.2) の最初の式に代入すると、次式を得る。

$$r_x = r_x(S)X, \quad r_s = r_s(S)X \quad (1.6)$$

r_x および r_s の関数形はともかくとして、(1.6) のような構造を有するモデルを *Monod* 型モデルと呼ぶことにする。このモデルの特徴は、苔の増殖と栄養源の消費を最も簡明な形で表現していることである。この外的な環境因子と苔増殖の関係付け方の美的ともいえる簡明さは、それだけで大きな魅力である。もちろん、(1.6) が簡単すぎて苔増殖という複雑な現象の多くの側面を表現しえないことは明らかであり、今日まで種々の修正・修飾がなされてきた。たとえば r_x が S 以外の X や、苔の生成物濃度 P などの関数とした多くの研究があり、互にその複雑さをきそっている。また、苔重量を分割して、核酸やたん白量という状態変数を導入するということも提案されている。

我々が所望する発酵生産物が苔体自身であるより、その代謝生産物であることが多い。この場合には、苔増殖モデルと併せて、代謝生産物の槽中への蓄積速度を表現する数式を必要とする。GADEN[16] は苔の発酵生産物が苔増殖といかに関連しているかを「増殖連動型—非連動型」という概念で定性的にとらえ、種々の発酵を分類した。こ

れに定量的な表現をあたえたものは LUEDEKING と PIRET の有名な、乳酸発酵に関する研究である。彼らは、乳酸の単位質量当りの蓄積速度 k_p が k_x と、次の線形関係で結ばれていることを発見した[17]。

$$k_p = \alpha k_x + \beta \quad (1.7)$$

これを (1.2) の第二式に代入することにより、

$$(Y_p/X) = \alpha k_x + \beta \quad (1.8)$$

を得るが、回分実験データから得られる (Y_p/X) を $k_x = (Y_x/X)$ に対してプロットすれば α, β なるパラメーターを推定することが出来る。これが有名な *Luedeking-Piret* プロットと呼ばれるものである。この方法は、(1.7) のような線形関係があらかじめ想定し得ない時にも

$$k_p = k_p(k_x) \quad (1.9)$$

として、(1.7) の右辺の関数形自体を同定しうることを注意しておこう。さらに連続発酵の実験データも同様のプロットで整理される。リジン発酵の具体的な例でこのことは2.3で説明する。その前にここで得られた結果をまとめておこう。(1.1), (1.2) に (1.4) や (1.9) を代入して得られる結果は、

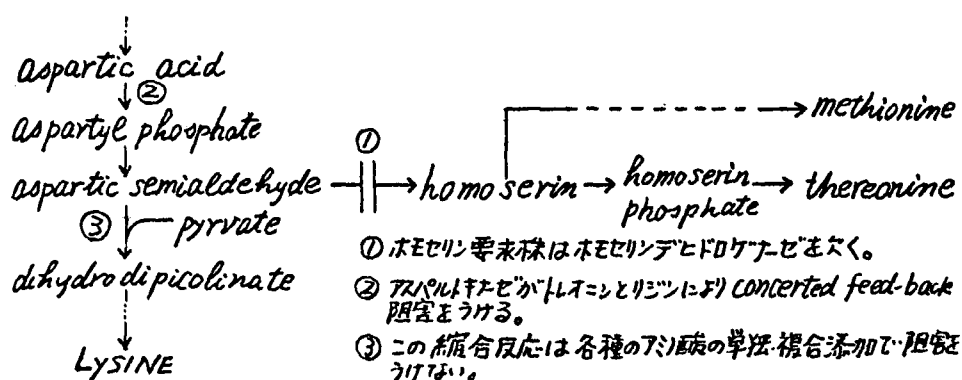
$$Y_x = k_x(S)X, \quad Y_s = k_s(k_x(S)) \cdot X, \quad Y_p = k_p(k_x(S)) \cdot X$$

とまとめることが出来る。このタイプのモデルを *Monod-Luedeking-Piret* 型モデルと呼ぶことにし、以下の理論的展開において、その対象をこれに限る。また具体的な計算では、リジン発酵を取り上げる。そのためまず、リジン発酵に対して、このモデルが、有効かどうか、もしそうなら k_x, k_s , および k_p の具体的な関数形がどのように同定されるかを考察しておく。

2.3. リジン発酵のモデル

ここで対象とするリジン発酵はホモセリン、あるいはトレオニンとメチオニンの二つを必須生育栄養素として要求する苜蓿によるものである。まず最初に このリジン発酵が *Monod-Luedeking-Piret* 型モデルで表現されることの妥当性について議論しておく必要がある。このためには、細苜におけるアミノ酸生合成の代謝調節機構に立ち入らねばならないが、その詳細については、多くの研究報告類にゆずるとして、基本的な事実について簡単に記しておこう。

リジン生産苜である *C. Glutamicum* のホモセリン要求株は *homoserine dehydrogenase* という酵素を遺伝的に欠いており、その生育にホモセリンかトレオニンとメチオニンを要求する。しかも、この苜ではリジンとホモセリンの生合成経路上の先駆物質であるアスパラギン酸から、アスパルテルリン酸への反応を触媒する酵素 *aspartate kinase* は、リジンとトレオニンが共存する時にだけフィードバック阻害を受ける。さらに第三の特徴として、リジン単独ではリジンの生合成は阻害されない。第2図に、この三つの特徴を図示する。



第2図 ホモセリン要求株のリジン生合成経路

このような生化学上の事実のもとで、リジンの培養液中での蓄積速度を大きくしたいなら、一つの妥協を計らねばならない。リジン生産菌の増殖を促進するため生育に必要な栄養源を多量に添加すると、その結果リジンの生合成速度は低下し、培養系全体としてのリジン生産量は、上ることはない。一方、生育に必要な栄養源を極端に制限すると、菌自身の増殖がおさえられ、これまた、全体としてのリジン生産量はそれほど大きくならない。今、原料の供給速度を適当に選らんで目的生産物であるリジンの収量を最大としたいとすれば、制限基質となる栄養素の培養系中の濃度と菌増殖速度およびリジン生成速度の関係を表現するモデルを最小限必要とする。先述した *Monod-Luedeking-Piret* 型モデルは、この要求を満たしているものといえよう。残された問題は、リジン発酵についての $\mu_x(S)$, $\mu_s(\mu_x(S))$ および $\mu_p(\mu_x(S))$ の関数形を具体的に求めることであり、これは、実験により求める以外にない。以下に示す結果は、1970年の秋、協和醗酵工業株式会社の富士工場にて実施されたパイロット・スケールの実験により得られたデータを上記の方針のもとで解析した結果である。

まず最初に μ_x と μ_s との間に (1.4) の線形関係が成立するだろうとの想定のもとで 回分実験データが解析された。回分発酵においては、(1.4) の仮定のもとでは、菌濃度と基質濃度の間に次の関係が各時刻で成立するはずである。

$$\Delta X \equiv X(t) - X(0) = Y \cdot (S(0) - S(t)) \equiv Y \Delta S \quad (1.10)$$

従って菌濃度の増分を基質消費分に対して点綴すれば、原点を通る直線が得られるはずである。第3図に、結果を示す

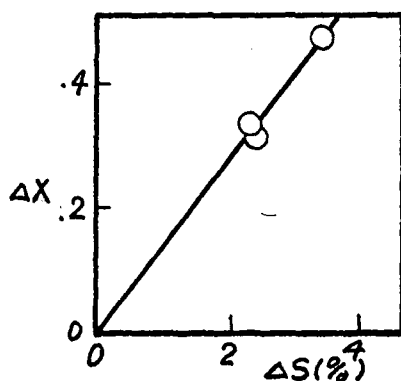
が、図中の直線の勾配が 実験定数 Y の推定値をあたえることは (1.10) より明らかである。第3図より $Y=0.135$ と決定した。次に $k_x(S)$ の関数形を推定するために 回分発酵によって得られた比増殖速度 $(dX/dt)/X$ を S に対してプロットした。この結果は第4図に示されている。これより $S \leq 3.0\%$ の範囲で $k_x(S)$ は原点を通る直線として同定した。すなわち

$$k_x(S) = 0.125S$$

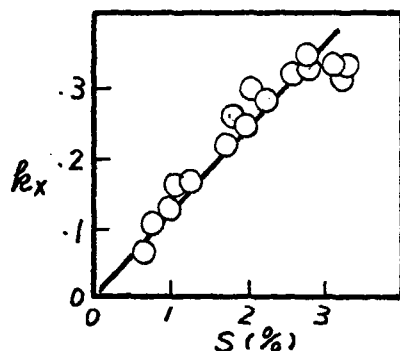
最後に $k_p(k_x(S))$ の関数形を同定するために、2槽直列の連続発酵実験の結果が利用された。一般に多槽系の連続発酵データを、Luedeking-Piret プロットするには 次の関係を用いればよい

$$k_p = \{ \dot{P}_n + (P_n - P_{n-1}) / \theta_n \} / X_n \quad (1.11)$$

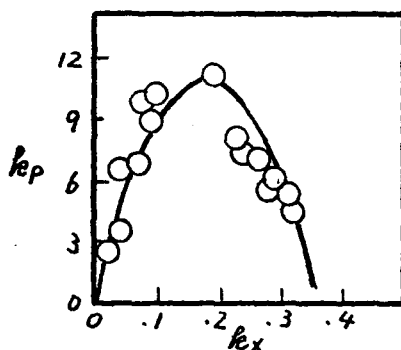
ここで添字 n は槽番号を、 θ_n は滞留時間である。回分発酵の場合には $\theta_n \rightarrow \infty$ とすればよいが、これは通常の Luedeking-Piret プロットである。また $\dot{P}_n = 0$ に対しては、定常状態に対する関係を示している。第5図に (1.11) の右辺の



第3図 Y の推定



第4図 比増殖速度

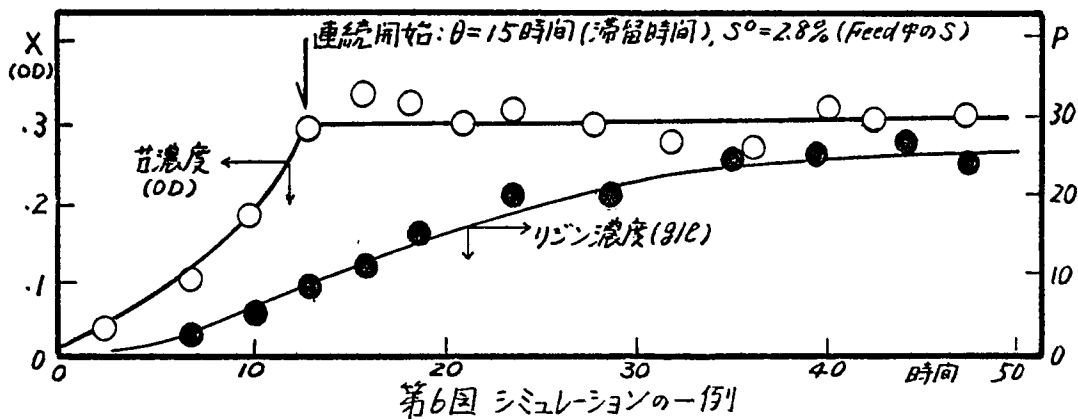


第5図 比生成速度

値に対して、比増殖速度をプロットした結果を示す。これより $k_p(k_x)$ の関数形を 最大値を持つ二次関数

$$k_p(k_x) = -384k_x^2 + 134k_x$$

と同定した。以上の数式モデルによって、実際の連続発酵のデータが どの程度 近似しているかを調べるため、シミュレーションを実施した。その結果第6図に示すように 0~12時間までは回分発酵を 12~90時間まで連続発酵を行なって得られたデータは 十分に近似された。



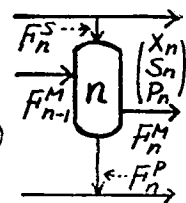
2.4. 多段発酵槽系の数式モデル

第1図に示した多槽系の数式モデルを導く。第7図に示したように、発酵槽は完全混合されているならば、槽中の基質・基質・目的生産物濃度 X_n, S_n, P_n は、その槽から排出される培養液中のそれらに等しくなるゆえ、 n 槽について次の物質収支式を得る。

$$(V_n \dot{X}_n) = V_n k_x(S_n) X_n + F_{n-1}^M X_{n-1} - (F_n^P + F_n^M) X_n \quad (1.12)$$

$$(V_n \dot{S}_n) = V_n k_s(S_n) X_n + F_n^S S^0 + F_{n-1}^M S_{n-1} - (F_n^P + F_n^M) S_n \quad (1.13)$$

$$(V_n \dot{P}_n) = V_n k_p(S_n) X_n + F_{n-1}^M P_{n-1} - (F_n^P + F_n^M) P_n \quad (1.14)$$



第7図

ここで F_n^S, F_n^M, F_n^P は第7図に記したごとく、第 n 槽への原料供給速度、第 n 槽から $(n+1)$ 槽へ移送される培養液排出速度および第 n 槽から系外へ排出される培養液排出速度を示しており、第1図より見てとれるように、 $F_0^M = F_N^M = 0$ である。(1.12)~(1.14)では、原料液中には、基質のみが S^0 の濃度で含まれているとした。各槽中の液量を示す V_n は、次式に従って変化する

$$\dot{V}_n = F_n^S + F_{n-1}^M - F_n^M - F_n^P \quad (1.15)$$

(1.15) を用いて (1.12)~(1.14) を書きなおすと濃度に関する微分方程式を得る。

$$\dot{X}_n = k_x(S_n)X_n + F_{n-1}^M(X_{n-1} - X_n)/V_n - F_n^S X_n/V_n \quad (1.16)$$

$$\dot{S}_n = k_s(S_n)X_n + F_{n-1}^M(S_{n-1} - S_n)/V_n + F_n^S(S^0 - S_n)/V_n \quad (1.17)$$

$$\dot{P}_n = k_p(S_n)X_n + F_{n-1}^M(P_{n-1} - P_n)/V_n - F_n^S P_n/V_n \quad (1.18)$$

ここに得られた常微分方程式系が第1図に示す多槽系の数式モデルとなる。これは、一つの思考上の構築物であって、システムそのものではないが、発酵槽系の運転に関する多くの問題を解くのに役立っだろう。

2.5. 結論

本節では、次節以下で取扱う問題を明確にするとともに対象とする実際の発酵槽系を、抽象的な常微分方程式系へ移しかえた。これによって 数学的な手段を用いて問題を論理的に解く基礎が得られた。以下、実対象をしばし離れて、常微分方程式系 (1.15)~(1.18) そのものを研究する。

第2章 連続発酵と半回分発酵

§3 連続発酵における運転条件

今日の連続発酵の設計・操作の理論は、化学反応器の設計・操作の理論の域を出ていない。第二節で記したタイプの培養系の数式モデルを用いる限りにおいては、それだけで十分である。本節でも、通常の理論を活用して、連続発酵の運転条件の決定を試みる。ここでは二つの問題を考える。その一つは、定常運転を前提とし、この状態へ、発酵槽の状態を移すのに要する時間を最小とするようなスタートアップ操作を決定する問題である。3.1において、所望の定常状態を決定する方法とその状態に実際に到達しうるものかどうかを議論し、3.2で上記の最短時間問題を数学的に定式化し、その解法について述べる。第二の問題は、定常運転を前提としないで、前もって与えられた運転期間中に得られる目的生産物の量を最大とする運転条件を求める問題である。3.3でこの問題を定式化し、その一般的な解法を与える。3.4では、リジン発酵に対して、上記の二つの問題を実際に解くとともに、得られた運転条件を現実的な観点より検討する。なお、第2章では単槽系のみを対象とする。

3.1 定常最適点とその可到達性

定常最適点の算出法 基礎となる式は(1.15)~(1.18)であるが、通常の連続発酵は定容積での運転を意味しており、 $V_t = 0$ である。本章では、単槽系のみをあつかうので、槽番号の添字を省いて必要な基礎式を以下の様に書きなおし

ておく。

$$\dot{X} = \ell_x(S)X - FX/V \quad (2.1)$$

$$\dot{S} = \ell_s(S)X + F(S^0 - S)/V \quad (2.2)$$

$$\dot{P} = \ell_p(S)X - FP/V \quad (2.3)$$

ただし、ここで $F \equiv F_1^M = F_1^S$ である。さて、“定常状態”とは、考えているすべての状態変数の時間的変化がないことであるゆえ、(2.1)~(2.3)の左辺を0とおくことにより次の諸式を得る。

$$0 = \ell_x(S)X - FX/V \quad (2.4)$$

$$0 = \ell_s(S)X + F(S^0 - S)/V \quad (2.5)$$

$$0 = \ell_p(S)X - FP/V \quad (2.6)$$

今、所望の定常点が、単位時間、単位容積当りの目的生産物の生成量を最大とするものであるとすれば、評価の基準、目的関数は次式であたえられる。

$$J = FP/V \quad (2.7)$$

問題は、代数方程式系(2.4)~(2.6)の制約下で(2.7)の評価関数を最大とする F を見い出すことである。代数方程式系(2.4)~(2.6)は、次の様な“解き出し式”を有している。

$$(F/V) = \ell_x(S) \quad (2.8)$$

$$X = -\ell_x(S)(S^0 - S)/\ell_s(S) \quad (2.9)$$

$$P = -\ell_p(S)(S^0 - S)/\ell_s(S) \quad (2.10)$$

すなわち制限基質濃度 S を局所座標とすることができ、この時、 J もまた S の関数として、

$$J = -\ell_p(S) \cdot \ell_x(S) \cdot (S^0 - S) / \ell_s(S) \quad (2.11)$$

と表現される。その結果所与の問題は(2.11)を最大とする S を見い出すという一変数の最大値問題に帰着された。

上述の代数方程式系の解き出し方は、多槽系に対しても可能であり、広い範囲の定常最適化問題に応用しうる。くわしくは、文献[18]と[19]を参照されたい。

定常点の可到達性 定常点へ最短時間で移向する制御を見い出すという最適制御問題が解を持つためには、少なくとも有限の時間内で 所望の定常点へ達す制御が存在しなければならぬ。このことを保証するために、以下の考察を行う。上の問題は、制御理論で“可制御性”あるいは、“可到達領域”として問題にされていることに深く関連している。線形制御理論の成果は、いくつかの工学的な対象への応用を生んでいる(たとえば[20]や[21])。しかし、本論文で問題にしているような非線形制御系への応用は、まだ見られない。以下、HERMES[22]の発想にもとずいて、本論文が対象としているような、制御変数を線形に含んだ非線形制御系の定常点の可到達性に関して考察をくわえる。(2.1)~(2.3)で表現されている対象は制御変数(F/μ)を線形に含んでいるが、状態変数に関しては、非線形である。このような制御系を次の様に表現しておく。

$$\dot{x} = g(x) + B(x)u \quad (2.12)$$

ここで、 x は n -次元の状態変数ベクトルで、 u は r -次元の制御変数ベクトルを意味し、 $g(x)$ は n -次元ベクトル、 $B(x)$ は $n \times r$ のマトリックスで いずれも x の連続微分可能な関数であるとする。さらに $B(x)$ を構成している r 個の n -次元ベクトルは、考えている R^n の部分集合 \mathcal{D} の各点で一次独立であることを仮定しておく。今、次式を満足する $(n-r) \times n$ のマトリックス $H(x)$ を考える。

$$H(x)B(x) = 0 \quad (2.13)$$

(2.13) を満たすマトリックス $H(x)$ の $(n-r)$ 個の横ベクトル h_i ($i=1, 2, \dots, n-r$) の次の様の線形結合でつくられる 0 でない横ベクトル $h(x)$ を導入する

$$h(x) = \sum_{i=1}^{n-r} \alpha_i(x) h_i(x) \quad (2.14)$$

これを (2.12) の両辺にかけると、 u を含まない次式を得る。

$$h(x)\dot{x} = h(x) \cdot g(x) \quad (2.15)$$

定常状態においては $\dot{x} = 0$ であるゆえ、

$$0 = h(x) \cdot g(x) \quad (2.16)$$

が成立する必要がある。いいかえれば、すべての定常点は (2.16) の多様体上に存在する。これだけの準備のもとで、次の問題を考えてみる。いかなる制御をおこなっても、多様体 (2.16) のある点を初期点とする (2.12) の解軌道が、この多様体上から脱しえないのはどのような場合であろうか？もしこの様なことがあれば、多様体 (2.16) 上に存在する定常点に有限時間内に到達するためには、出発点もまたこの多様体上になければならない。

もし、(2.15) の左辺 $h(x)\dot{x}$ が 適当な関数 $\psi(x) \neq 0$ が存在して、

$$h(x)\dot{x} = \psi(x) \cdot (h(x) \cdot g(x))$$

のような形に変形されるならば (2.15) 式は、

$$(h\dot{g}) = (hg)/\psi$$

となり、多様体 $hg=0$ 上にある初期状態以外からは、定常点へ達することは出来ない。具体的な例を検討してみよう。制御系 (2.1) ~ (2.3) で $h_x(s) = -h_s(s)/Y$ となっている場合を考える。(2.1) ~ (2.3) の両辺にベクトル $h(x)$ と

として、 $h(X, S) = (S^0 - S, X, 0)$ をかけると、

$$(S^0 - S)\dot{X} + X\dot{S} = h_x(S)(YS^0 - YS - X)$$

を得る。この左辺は

$$(S^0 - S)\dot{X} + X\dot{S} = -X^2 \left\{ \frac{S^0 - S}{X} - \frac{1}{Y} \right\}$$

と変形され、一方右辺は

$$h_x(S)X^2Y \left\{ \frac{S^0 - S}{X} - \frac{1}{Y} \right\}$$

を意味する。この事実は次の結論を導く。

「定常点へ、有限時間内に到達しようとするれば、出発点を多様体： $(S^0 - S)Y = X$ 上にとらねばならない」

この物理的な意味は、「 X と S の間に化学量論的な関係が成立しているような初期状態からだけ、定常状態へ有限時間で達しうる可能性を持つ」ということである。所望の定常点へ有限時間内へ達しうる初期状態の全体を見い出すためには、ここでの議論だけでは不十分である。なぜなら、可制御でないための十分条件についてだけ考察したのであるから。非線形制御系に対して可到達領域を組織的に見出す方法の開発は今後に残された大きな課題であろう。

3.2. 最短時間問題の定式化とその解法

所望の定常点 (X^*, S^*, P^*) が決定され、所与の初期点、 $(X(0), S(0), P(0))$ からこの点 (X^*, S^*, P^*) へ有限時間で可到達であることが保証されておれば、表題の問題は、次の様に定式化される。

最短時間問題：微分方程式系(2.1)~(2.3)で支配されるシステムの状態 $(X(0), S(0), P(0))$ を最小の時間で、所望の終端点 (X^*, S^*, P^*) に移す制御 $U = u(t)$ を、次の不等号制約条件を満たす範囲で見い出せ。： $0 \leq u(t) \leq u_{\max}$

この問題はポントリャーギンの最大原理を手掛りとして、解かれてきた典型的な問題である。しかし、最大原理によって導出される必要条件式から、所望の制御を決定しえない特異な状況が生じる場合がある。特に、(2.1)~(2.3) の様な制御変数を線形に含んでいる制御系を対象とする時には、必ず上述の特異な状況が生じることを考えておかねばならない。今日まで、この特異制御に関する理論的研究や数値計算上での工夫が数多くなされて来た。しかし、特殊な例を除いて、完全に所望の制御を決定する一般的な方法は確立されていない。たいていの例外は、2次元の位相面上で解析しうるような問題である。たとえば状態変数の数が2つで、制御変数の数が1つの問題へ、元来の問題を帰着させ得る時には、大域的に最適であることを、保証しうる解法がある。GUMOWSKI と MIRA [23] によれば、1921年に、Tonelli によって、グリーン定理を用いるこの方法が示唆されているということであるが、最適制御問題とはっきり結びつけたのは、MIELE [24] および HERMES [25, 26] であろう。この方法を発酵プロセスの問題へはじめて適用したのは D'ANS *et al.* であり、その内容はすでに第一章で言及した。本節で定式化された問題は、3個の状態変数 X , S , P を有し、直接にこの方法を用いることは出来ないが後で見るリジン発酵のように、 $\dot{c}_s(S) = -\dot{c}_x(S)/Y$ という関係が、成立するような対象に対しては、有効である。以下にこのことを示す。前節で言及したように、定常域へ有限時間内に到達しうるための必要条件として、初期値は、多様体 $X=Y(S, S)$ 上になければならなかった。もし、

初期値がこの多様体上にあるとすれば、(2.1)と(2.2)より容易にわかるように、いかなる F をあたえようとも常に軌道は、

$$X = Y(S^0 - S) \quad (2.17)$$

を満す。そこで、微分方程式系 (2.1)~(2.3) 中に現われる状態変数の一つ、たとえば X を (2.17) を用いて、消去すれば、次の様な二次元の系に帰着し得る。

$$\dot{S} = k_s(S) \cdot Y(S^0 - S) + u \cdot (S^0 - S) \quad (2.18)$$

$$\dot{P} = k_p(S) \cdot Y(S^0 - S) - uP \quad (2.19)$$

ここで u は F/V を意味し、唯一の制御変数となっている。このようにして、元問題が2次元の問題に帰着され、グリーン定理を適用して、解きうる。グリーン定理を用いる解法の具体的な手順は付録に示すことにし、次節では、連続発酵におけるもう一つの問題について考察する。

3.3. 連続発酵の動的な運転問題

ここでいう、連続発酵の動的な運転とは、所与の運転期間中に、滞留時間を刻々と変化させるようなものをいう。その特殊なものとして、定常運転をも、その間に許すこともある。本節ではこのような操作によって、目的生産物の生産量がどれ程あがるかという問題を、定式化し、その解法について言及する。運転時間 $T(h)$ があたえられていた時、その間に得られる正味の目的生産物の量は、運転中に排出される培養液中のその総量と、運転終了時に槽中に存在する量を加えたものより、運転開始時に槽中に存在したものを差し引いたものである。これを数式で表現すれば、

$$J = \int_0^T F P dt + V(T)P(T) - V(0)P(0) \quad (2.20)$$

となる。(2.3)式を用いると上式は次の様に書きかえられる。

$$J = \int_0^T V \cdot k_p(S) X dt \quad (2.21)$$

このことによって、評価関数 J 中に、状態変数の一つである P が含まれないようにできた。従って問題は、次の様に定式化される。

動的運動問題：微分方程式(2.1)と(2.2)のもとで(2.21)の評価関数を最大とする操作 $F/U=U(t)$ を $0 \leq U \leq U_{max}$ の範囲内で見い出せ。ただし、初期状態と、運転時間 T は与えられているものとする。

この問題は、二つの状態変数 X と S および唯一の制御変数 U を持つ2次元の問題であり、グリーン定理を用いる解法が有効となる可能性を残している。難点は終端の状態 $X(T)$ と $S(T)$ は、固定されていないで、最適に選ばねばならない点および、終端時間 T が固定されている点にある。このような時には、最大原理より導びかれる、終端に関する必要条件をうまく用いることにより、グリーン定理の適用を可能とすることが出来る[27]。 $k_s(S)$ が $k_x(S)$ に比例するような場合、もし初期条件が $X=Y(S^0-S)$ を満たしていれば 例によって、特殊な状況が生じる。状態変数の一つ X は消去され、元問題は、

$$\dot{S} = k_s(S)Y(S^0-S) + U(S^0-S)$$

のもとで

$$J = \int_0^T V k_p(S) Y(S^0-S) dt$$

を最大とする制御を見い出すという一次元の問題に退化してしまう。この問題の解は布川ら[28]が、より一般的な場合を示したとうり、定常最適点へ最短時間で移行し、所定の時刻になるまで定常運転を続けるという運転パターンをとるものである。

以上で、連続発酵に関する一般的な考察を終え、具体例として、リジン発酵を取り上げて、種々の運転パターンを次に、比較検討する。

3.4. 応用例：リジン発酵

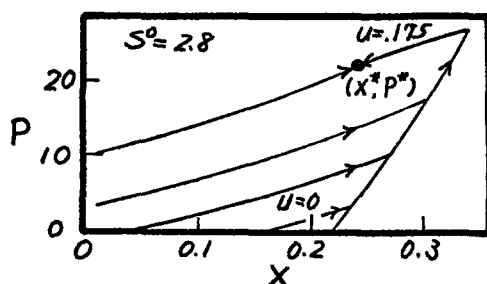
ここでは、リジン発酵に対する計算結果を示す。原料液中の制限基質濃度 S^0 は 2.8% に固定する。この時 定常最適点は、(2.7) もしくは (2.11) を最大とする点として

$$(X^*, S^*, P^*) = (0.25, 0.96, 22.3) \quad (2.22)$$

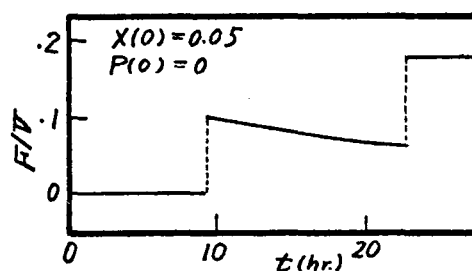
と計算された。また最短時間問題を考える時に必要となる定常状態へ有限時間内に到達しえる初期状態の集合は

$$0.135(2.8 - S(0)) = X(0) \quad (2.23)$$

であたえられることが知れる。以上の準備のもとで (2.23) を満す初期状態のいくつかより、(2.22) の最適定常点へ最短時間で移行する軌道を、第8図に示す。

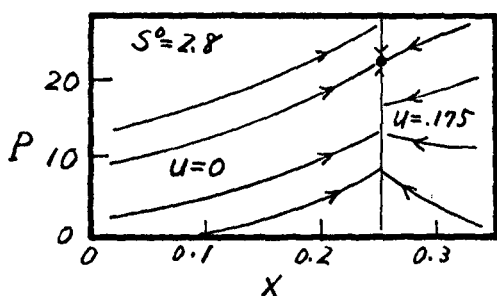


第8図 最短時間の軌道その1

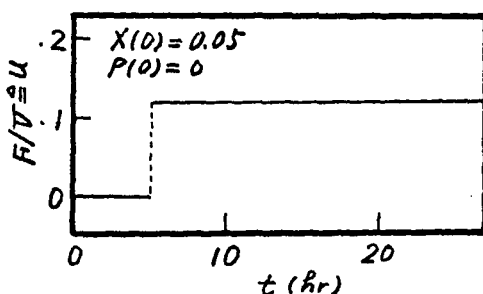


第9図 最適滞留時間 その2

第9図には、初期点(0.05, 240, 0.0)を有す解軌道に沿って最適な u が、どのように変化しているかが示されている。この結果は、相当に複雑な操作パターンが要求されていることを示している。一方動的な運転問題の解はどのようなものであろうか。比較のため、まず(2.23)を満たす初期点を出発する解を見てみよう。第10図に解軌道を示し、第11図に最適な u の変化を示す。



第10図 動的最適軌道その1



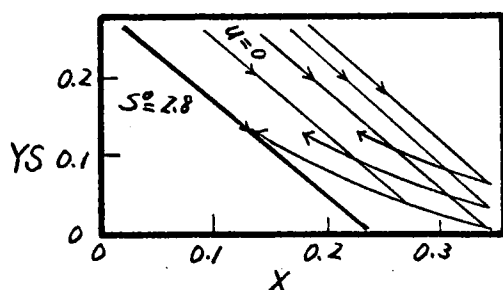
第11図 最適操作 その1

これらの図に示されたごとく、さわめて簡単な操作パターンにより、リジンの生産量を最大にし、かつ、この操作は、運転時間 T にかかわらず、次の様なフィードバック制御によって実現しうる。

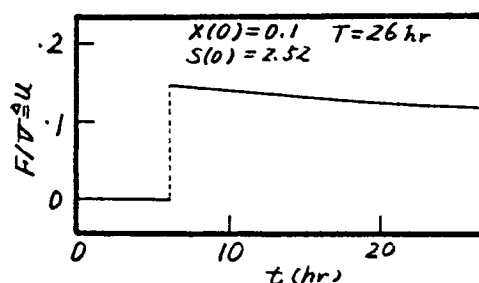
$$\left\{ \begin{array}{ll} F/V = 0.0 \text{ (回分)} & S \geq 0.926 \\ F/V = 0.116 \text{ (連続)} & S \leq 0.926 \end{array} \right\} \quad (2.24)$$

次に、(2.23)を満たしていない動的問題の解を考察する。第12図は、初期点が領域 $Y(S) < X$ 内にある時の解軌道を示したもので、運転時間も変えたものである。この軌道を実現するためには、第13図に示すタイプ α の操作が要求される。この時、もし、(2.24)で示されるような最適ではないが、さわめて簡単な操作を行ったとすれば、リジンの生産量はど

くらい低下するだろうか。第14図に計算の結果を示す。

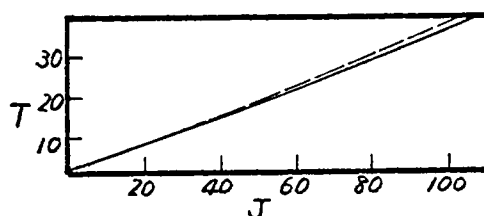


第12図 動的最適軌道その2



第13図 最適操作 その2

実線が最適な操作によって得られる生産量を運転時間 T に対して描いたもので、破線は、(2.24)の操作に対する結果である。運転時間 T が発酵アロ



第14図 リジンの生産量の比較

セスでは、前もってあたえられるというよりむしろ、結果的に強要される性質を有している。というのは、雑菌による汚染や、使用菌株の遺伝的変異によって、しばしば、連続運転が休止されるから。このような点より、運転時間 T に依存しない(2.24)の簡単な操作が、第14図に示したように、リジンの生産量の低下をきたすことがほとんどない事實は、重要であろう。

以上の考察により、(2.24)の操作は、最短時間問題や、動的最適問題の最適解ではないが、最良の運転条件であると結論される。

3.5. 結論

連続発酵に対して、収量に関係した2種類の最適問題を定

式化し、その解法のポイントを提示した。また定式化された問題を分析することにより、基質の比消費速度 $k_s(S)$ が、比増殖速度に比例するという *Monod* 型モデルに対しては、種々な特殊な結果を導くことが可能であった。一般に、量論関係を利用して問題の次元を下げることができた。最後に、リジン発酵に対して具体的な計算結果を示し、実際の観点より三つの運転パターンを比較して、一つの最良と思われる連続発酵の運転条件を提示した。

§4 半回分発酵における運転条件

原料を最初から全部仕込む回分発酵に対して、適当な速度で、除々に添加するという半回分発酵は、多くの発酵に有効な運転法であることを第一章で見た。化学反応を対象とした場合、このような操作法は、急激な発熱を伴う反応に対して、重要と考えられ、ARIS [29] 以来、理論的研究が数多くなされて来た [30~33]。ところが発酵を対象とした理論的な研究は、その実践的な意味にもかかわらず、最近までは、行なわれていなかった。いくつかの例外は、FISHMAN と BIRYUKOV [34]、YAMANE [35] および OHNO *et al* [36] の報告である。微生物の増殖や代謝生産物の生成は基質の濃度に複雑に関連しており、半回分操作は、回分操作に優るともけっして劣らない現実的な運転法である。長年の経験を通じて、改良された原料の供給のパターンが、一つの確立された技術となっている場合もめずらしくない。数式モデルを基礎として、この最良な原料供給速度を机上の計算として求めようという試みが、現存の運転技術に、何らかの新しい知見を加えることに多くは望めぬにしても、それを通じて得られる方法論は、今後の新しい発酵に対して、有効に適用されることと期待してもよからう。以下、半回分運転の運転条件を決定する問題を定式化し、その解法を示し、かつリジン発酵への応用の結果を記す。

4.1. 問題の定式化とその解法

ここでは次の様な問題を考える。「ある容積 V を有す、十分に攪拌され、定温・定pHに制御された発酵槽に、最初ある

量の苜を含む液を仕込んでおく。ここで栄養源のすべてを含む原料液を供給し、槽が満量になった状態で発酵を打切るものとする。この時、いかなる速度で原料を供給し、何時間で発酵を打切れれば、単位時間当りの目的生産物の収量が最大となるだろうか？」

この問題に数学的な表現をあたえ、その解法を示すことがここでの目的である。(1.15)~(1.18)にもとづいて、基礎式を書くと次の様になる。ただし、単槽系を考えているゆえ槽番号を示す添字をはぶき、 $F_n^S = F$ と書くことにする。

$$\dot{V} = F \quad (2.25)$$

$$\dot{X} = \mu_x(S)X - FX/V \quad (2.26)$$

$$\dot{S} = \mu_s(S)X + F(S^0 - S)/V \quad (2.27)$$

$$\dot{P} = \mu_p(S)X - FP/V \quad (2.28)$$

この半回分発酵の数式モデルは、連続発酵のモデル(2.1)~(2.3)に(2.25)の発酵槽中の液量の変化をあたえる式をつけくわえたものにすぎないことを注意しておこう。次に上述の問題の主旨に従って、(2.25)~(2.28)の微分方程式系の境界条件および評価関数を数式の形で表現する。発酵開始時点を時刻0とすれば”

$$X(0) = X_0, S(0) = S_0, P(0) = 0 \quad V(0) = V_0 \quad (2.29)$$

発酵打切時刻を t_f とすれば” 題意より

$$V(t_f) = V_f \quad (2.30)$$

評価の基準は、 $t = t_f$ までは得られた目的生産物の量 $V_f P_f$ を発酵に要した時間 t_f で除したものであるから、

$$J = V_f P_f / t_f \quad (2.31)$$

この形の評価関数は、基礎式(2.25)と(2.28)を用いて次の積分形で表示しなおせる。

$$V_f P_f = \int_0^{t_f} (V \dot{P}) dt - V_0 P_0 = \int_0^{t_f} V k_p(S) X dt - V_0 P_0$$

なる関係があるゆえ、

$$J = \int_0^{t_f} g(V, S, X) dt / t_f \quad (2.32)$$

ここで $g(V, S, X)$ は、 $V k_p(S) X$ を意味する。この結果、評価関数 J の中には、目的生産物の槽中の濃度 P を含まないゆえ、 J を最大とする問題を解く時、(2.28) を考慮する必要はなくなる。結局、問題は

問題：制約条件(2.25)~(2.27)および(2.29)~(2.30)のもとで(2.32)を最大とする $f(t)$ を $0 < f(t)$ の範囲で求め、と定式化される。このように定式化された問題は、連続発酵における動的運転問題と違って運転時間は、前もってあたえられているわけではなく、最適に選ばねばならない。この自由変数 t_f の最適な選定のために次の定理を利用する。

定理 I $f(t)$ が

$$\hat{J} = \int_0^{t_f} \{ g(V, S, X) - \lambda \} dt \quad (2.33)$$

を最大とし、かつその最大値が0となるようにパラメーター λ の値が選ばれている時に限り、この $f(t)$ は(2.32)の J を最大とする。

この定理の証明は付録に記す。この定理により終端時間 t_f の深さを評価関数 \hat{J} 中に含まれるパラメーター λ の探さく

帰することができる。(2.26)の制約条件において(2.25)を考慮すれば、次の関係が成立していることがわかる。

$$(\dot{V}X) = k_x(S)VX \quad (2.34)$$

これは、半回分発酵における大きな特徴であり、上記の問題を解くのに有効に利用しうる。すなわち、 \hat{J} なる、時間 t に関する積分を次の様な特殊な形の線積分として表現しなおすことを可能とする。

$$\hat{J} = \int_C \frac{g(V, S, X) - \lambda}{k_x(S) \cdot VX} \cdot d(VX) \quad (2.35)$$

このように、制約条件である微分方程式を用いて評価関数を線積分の形で表現される時には、付録で提案される最大感度法という最適計算法が利用しうる。付録には、微分方程式系の制約条件を組織的に解き、評価関数を線積分へ帰着させる方法と、帰着された線積分を最大とする曲線(解軌道)を数値計算として見い出す方法が記されている。

最後に例によって、一つの特例の場合、 $k_s(S) = -k_x(S)/Y$ となっている場合について考察をくわえておく。(2.26)と(2.27)の両辺に V と YV をかけて、辺々加え合せれば

$$V\dot{X} + YV\dot{S} = -FX + FY(S - S)$$

を得るが、 $F = \dot{V}$ であることを考慮すると次の関係を得る。

$$(\dot{V}X) - (VY(\dot{S} - S)) = 0 \quad (2.36)$$

これを初期条件(2.29)のもとで解けば

$$V(X + YS - YS^0) = V_0(X_0 + YS_0 - YS^0) \quad (2.37)$$

なる積分多様体を得る。すなわち、半回分運転に対しても、 $V(X + YS - YS^0) = \text{一定}$ という、量論的關係が存在しているこ

とがうかがえる。そこで (2.37) を用いて状態変数の一つ X について解き、それを他の必要な式中に代入することにより、問題の次元を一つだけ低下させることが出来る。その結果 状態変数の 2次元空間 (S, V) において問題を処理しえるゆえ、再びグリーン定理を利用した解法を用いて解軌道を求めることができる [36]。

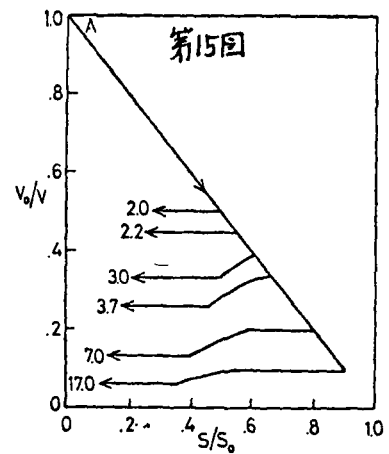
以上、半回分発酵における問題を定式化し、解法のポイントを記した。以下 連続発酵で取上げたりジン発酵に対して、具体的に問題を解く。

4.2. 応用例：リジン発酵

ここでは、2つの現実的な観点から、得られた数値計算結果を整理し、考察をくわえる。第一の観点は、槽容量 V が変化した時、最適な原料供給の形式がどのように変化するか、すなわち生産規模が変わったなら、いかに運転条件を変化させればよいかという点である。これは、先に定式化された問題に固定された値として含まれていた V を、パラメーター的に変化させて、得られた結果を整理すればよい。第二の観点は、操作のしやすさという面から最適な運転条件から 最良な操作を求めるものである。操作の容易性の面からは、なんといっても 区分的に一定な速度で原料を供給する方式が最良と考えられる。それによって、低下する評価基準がどの程度であるかを実際に計算し、連続発酵においておこなったと同様な一つの最良な運転条件を導く。

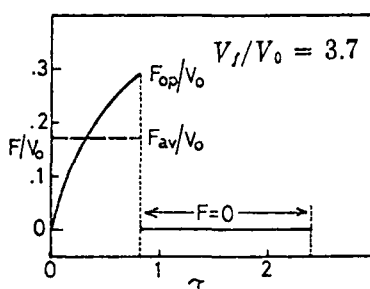
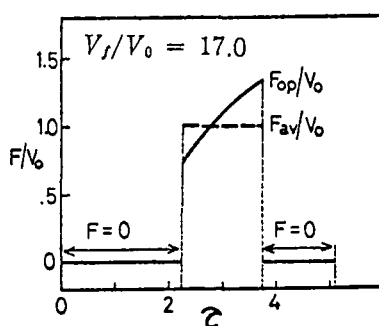
第15図に (V_f/V_0) の値をパラメーターにとって、 (V_0/V) と (S/S_0) の空間での最適軌道を示したものである。そこに描

かれている6つの軌道は、それぞれ (V_f/V_0) の値が 2.0, 2.2, 3.0, 3.7, 7.0 および 17.0 に対応するものである。この図で右下りの直線で表わされている部分の軌道は $F=\infty$ に対応するものであり、しゅん間的に大量の原料を供給することを意味しており、実際の操作としては、苜を含む液と基質を含む原料を、発酵槽に仕込むことによって実現されるものと考えられる。図より生産規模の小なる $V_f/V_0 < 2.2$ ではこの原料の仕込み操作の後、何ら原料を供給する必要がなく、回分発酵が最適であることを見ることができる。一方 (V_f/V_0) が 2.2 と 3.7 の間にある時は、原料を仕込んだ後ただちに、適当な速度で基質液を供給し、槽が満量となった後は、ある時間、回分発酵を続けて発酵を打切るという運転が最適である。最後に (V_f/V_0) が 3.7 より大となった場合には、さらに複雑な運転が要求される。すなわち、原料仕込み後、ある期間、回分発酵を行い、次いで、基質液を適当な刻々と変化する速度で供給し、槽が満量となった時点からは、再度、回分発酵を行うといった運転が最適となる。



る。(V_f/V_0) が大きくなった時にあらわれる、中間段階での回分発酵は、苜体量の不足を補うために要求されるものと考えられる。以上のごとく、使用苜量と発酵槽の大きさの比の違いにより、三つの質的に異なる運転が要求されることが明らかとなった。これらの運転中に現れる、刻々と原料供給速度を変化させねばならない操作は、現実的な観点

から受け入れ難いものと思われる。そこでこの操作の代替操作として、平均化された原料供給速度を用いることにする。第16図に (V_f/V_0) が 17.0 および 3.7 の場合の、最適原料供給速度(実線)と区分的に一定な操作でおきかえた速度(破線)の比較を示してある。この時、問題は、当所の評価基準であった生産性の低下の程度である。これを計算すると、 $(V_f/V_0)=17.0$ の場合には 0.03% $(V_f/V_0)=3.7$ の場合には、3% 弱の低下をきたすにすぎないことが明らかとなった。このように、区分的に一定な運転は、実際上なんら問題はなさそうである。



第16図

($\tau = \text{sec}/15\text{分}$)

4.3. 結 論

半回分発酵における単位時間当りの収量を最大とする問題を定式化し、その解法を示すと同時に、リジン発酵に対する計算結果を記した。植苗量と槽容量の比の大小により三つの質的に異なる操作パターンが出現することが明らかとなった。さらに最適操作をいかに現実のものとするかという観点より、通常、区分的に一定な操作との比較を行い、最適操作の一部の平均化ということにより当所の目的を達しうるということが判明した。

第3章 発酵槽系の運転方式

§5 単槽系の運転方式

第2章では2つの運転方式—連続運転と半回分運転に対して最適な運転条件を決定する問題を取扱った。そこでの問題のとりまえ方は、あくまでも運転方式は所与のものとして最良な条件を追求したものである。従って、どのような運転方式がすぐれているかは議論されなかった。第3章ではこの問題を取り上げる。前半部は単一の槽よりなる系、単槽系に対し、後半部は、多槽系に対して、最良な運転方式をさぐってみる。そのためには、準備的な分析が必要である。まず、第2章で取扱った、半回分運転や連続運転が全体の運転サイクルの中でどのような位置を占めているかを考えてみよう。連続運転期間は、一つの運転サイクルの全体に重要な位置を占めうるがもしれないが、それだけで運転期間の全体を構成するものではない。連続運転にいたるまでに、また運転サイクルの終りには、スタートアップ、シャットダウンと呼ばれる、槽中の発酵液のドラスチックな出入りを有する運転区間が付属してはじめて、連続運転は意味を持つ。半回分運転は原料の仕込みという段階を含んでいるがやはり、発酵終了後の液を排出する段階を含んではいない。この段階なくしては、生産物は手に入らない。また、半回分、連続運転の特別な場合としての回分発酵においても、問題は同じである。かように、従来、考察の対象となっていた、三つの運転方式は、運転サイクルの全体の中においては、かならずしも同一の位置と役割を占めているとはい

えない。従来から議論されてきた、回分発酵と連続発酵の優劣の比較は、この意味で比較の基準を明確にしないまま、皮相的な議論に終始していたといえよう。正面からこの運転方式の優劣を論じるには、まず、「全運転時間 T と発酵槽の容量 V をあたえたもとで、いかなる原料供給・発酵液排出のパターンが最良か」という問題が解かれねばならない。その結果は、最良な運転方式が、回分・半回分・連続操作などによって、どのように構成されているかを明らかにするだろう。本節では上記の問題の定式化を試み、定性的な解析を通じて、単槽系の最適運転方式のパターンをあたえる。次いで定量的な具体的な計算の対象として、再びバッチ発酵を選び、運転時間 T や槽容量 V の違いにより、最適運転方式がいかに変化するかを検討する。

5.1 問題の定式化

ここでは、先述の“最適運転方式”の問題を定式化するが、発酵槽の空な状態から空な状態までを一運転サイクルに規定して問題を定式化しようとするれば、微分方程式系で表現されたモデルが正名化しえない特異な状況が生じる。それは、空な状態で物質の濃度は定義しようがないからである。そこでこの特異な状況が現出しない運転サイクルを考える。すなわち、運転開始時には、すでに苜体だけを含む液があらかじめ仕込まれており、運転終了時点に発酵液が残っているものとし、この液中にある生産物は、収量の部分と考える。すなわち、発酵終了後に槽中の内容物を排出する操作段階は運転サイクルに含めないことにする。

以上の仮定——運転開始時 $t=0$ と終る時 $t=T$ で槽中の液量 $V(0)$ と $V(T)$ は 0 ではない——のもとでは、基礎式の微分方程式系 (1.15)~(1.18) は意味を持つ。本節では単槽系を取扱うので例によって槽番号を示す添字 n をはぶいて、(1.15)~(1.18) を書きなおせば次の様になる。

$$\dot{V} = F^S - F^P \quad (3.1)$$

$$\dot{X} = k_x(S)X - F^S X / V \quad (3.2)$$

$$\dot{S} = k_s(S)X + F^S(S^0 - S) / V \quad (3.3)$$

$$\dot{P} = k_p(S)X - F^S P / V \quad (3.4)$$

この微分方程式系の初期条件は仮定により、

$$V(0) = V_0 > 0, X(0) = X_0, S(0) = 0, P(0) = 0 \quad (3.5)$$

であたえられる。一方、評価の基準としては、運転時間 T 中に得られる、目的生産物の量をとることにする。すなわち、

$$J = \int_0^T F^P P dt + V(T) P(T) \quad (3.6)$$

第二項の付加項は、発酵終了時に槽中にある目的生産物量である。(3.6) であたえられる評価基準 J は、(3.1) と (3.4) 式により次の様に書き改めうる。

$$J = \int_0^T V k_p(S) X dt \quad (3.7)$$

この書換えにより、微分方程式 (3.4) は実質的に制約とはならなくなる。以上のことより問題は次の様に定式化される。

最適運転方式の問題(単槽系)：制約条件 (3.1)~(3.3) および (3.5) のもとで (3.7) を最大とする F^P, F^S を見い出せ。ただし、

$$0 \leq F^P \leq F_M, 0 \leq F^S \leq F_M, 0 < V \leq V_f \quad (3.8)$$

(3.8)式において、 V は槽容量、 F_M は原料供給速度、排出速度の最大許容値を示す。これらの具体的な数値と、 T, V_0, X_0 をあたえることにより、最適計算をはじめることができる。そのまえに、微分方程式(3.1)~(3.3)の構造的な特徴を利用して定性的な議論をおこなっておく。

5.2. 問題の定性的な解答

5.1で定式化された問題の制約条件(3.1)~(3.3)が有する大きな特徴は、(3.1)式中以外には、制御変数の一つ F^P がまったくあらわれていない点である。この特徴を手がかりにして、定性的な解答を求めてみる。評価基準 J を最大とする (F^S/V) の時間的な変化が既知であったとしよう。そうすれば(3.2)と(3.3)は F^P の値に関係なく積分され、基体 X と基質 S の時間的な変化は知れる。これらを J 中に代入すれば

$$J = \int_0^T V \cdot c_p(S(t)) X(t) dt \quad (3.9)$$

を得る。一方(3.1)式は

$$\dot{V} = V(F^S/V) - V(F^P/V) \quad (3.10)$$

と変形される。そこで(3.10)を制約条件として(3.9)を最大とする (F^P/V) を求める問題を考える。ただし、(3.9)および(3.10)において $S(t), X(t)$ および (F^S/V) の時間的な変化は既知と考える。(3.9)の被積分関数中の $c_p(S(t)) X(t)$ は非負であるゆえ、 J を最大とするには V を出来るだけ大きくすればよからうということが、直感的に知れる。このことを(3.8)の制約条件を考慮していいおせば、次の様な命題となる。

命題： 5.1で定式化された問題の解は、

$$F^P = 0 \quad (V < V_f), F^S = F^P \quad (V = V_f)$$

を満たす。

直感的に首肯しうるこの命題は、 (t, V) -空間における任意の2つの軌道をグリーン定理を用いて比較評価することにより、数学的に厳密に証明される。くわしくは、付録を参照のこと。この命題の内容から最適操作パターンとして次の様なものが得られる。

最適操作パターン：運転の前段階は、半回分操作 ($F^P = 0$)を行い、後段では定容連続操作 ($F^S = F^P$)を行うのが最適である。

この操作パターンは、 $V = V_f$ に達しうるだけ十分長い運転時間 T があたえられている場合に対するものであり、 V_f に比して T が小さい場合には、半回分操作だけで終了することもあり得るだろう。このようなことを含めて、より定量的な解答は、一般的な形で求めることはできない。次の5.3で、リジン発酵に対する具体的な解を求め、検討する。そこで用いられる数値計算法は、付録に記す最大感度法であるが、リジン発酵のような、 $\dot{c}_S(S) = -\dot{c}_X(S)/Y$ という関係が成立している発酵に対しては、上述の命題を用いて状態変数の一つ V を消去することが可能である。すなわち最適軌道に沿って、

$$V = \text{Max} \{ V_f, V_0(X_0 - YS^0)/(X + YS - YS^0) \}$$

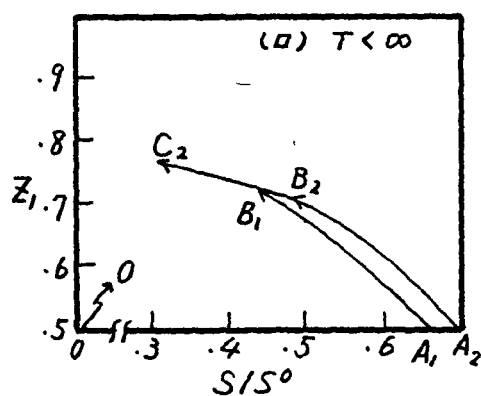
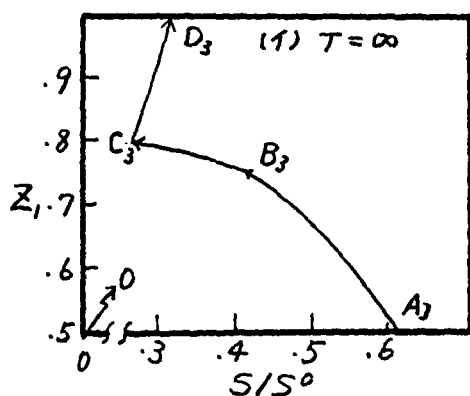
が成立する。なぜならば " $F^P = 0$ ならば" (2.37) の関係が成立しているから。このようにして、問題は (X, S) -平面で

最適軌道を見出す問題に帰着され、グリーン定理を用いる解法が有効となる[37]。さらに特殊な解法としては、槽内の制限基質濃度 S を制御変数と考えて、最大原理を適用した解法が知られている[38]。

5.3. 応用例：リジン発酵

2.8% の制限基質濃度の原料液を用いた場合の数値計算の結果を解析する。まず F^P と F^S の上限が規定されていない場合、すなわち $F_M = \infty$ と考えた時、運転時間 T と槽容量 V の違いによって 最良な操作パターンがいかに変化するかを定量的に検討してみよう。第17図は、 $X(0) = 0.75\%$ 、 $V_0/V = 0.2$ の場合について、運転時間 T が異なる最適軌道を示したものである。横軸 Z_2/Z_0 は制限基質の相対的な無次元濃度 S/S^0 であり、一対たて軸 Z_1 は $Y(S^0 - S)/X$ を意味している。解軌道の一つ $\overrightarrow{OA_3B_3C_3D_3}$ は $T = \infty$ の場合であり、 $\overrightarrow{OA_3}$ の部分は $F^S = \infty$, $F^P = 0$ すなわち、原料を最大限の速度で供給する部分である。これは現実の操作としては点 A_3 に対応する基質濃度、いまの場合 $0.6/2.8(\%) = 1.7\%$ を有するようにあらかじめ基質を槽に仕込んで発酵を開始するというものである。次の操作は、 $\overrightarrow{A_3B_3}$ なる軌道を実現するようなもので、原料を適当な速度で供給するだけの半回分操作である。この操作は B_3 点まで続けられるが、この点で槽中の液量は V となっており、これ以上原料を供給するだけの半回分操作を続けることは出来ない。そこで次の段階では、回分操作となる。これが軌道 $\overrightarrow{B_3C_3}$ に対応するものである。これは C_3 なる状態まで続けられ、操作の最

後の段階としての定容連続操作へ切替わる。これが軌道 $\overrightarrow{C_3D_3}$ である。第17図に描かれている他の2つの軌道 $\overrightarrow{OA_1B_1}$ と $\overrightarrow{OA_2B_2C_2}$ も同様であり、より運転時間の短い場合の解軌道である。前者は原料の仕込みと半回分操作で成り、後者はそれに発酵打切前に回分操作をつけくわえたものから成っている。

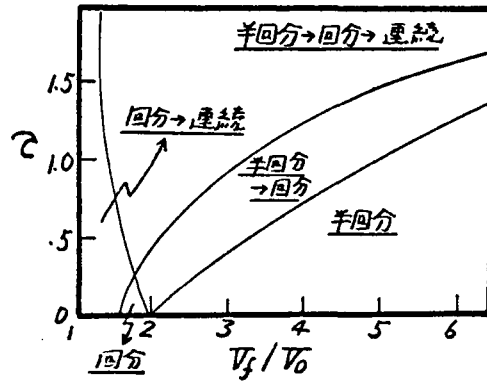


第17図 最適軌道の一例 ($V_0/V_f = 0.2, S^0 = 2.8$)

以上の様な解析を種々の V_0/V_f の値に対して実施し、まとめたものが次の第18図である。横軸に無次元の運転時間である $\tau = T \times \ln(S^0)$ をとり、たて軸には V_f/V_0 をとって、最適な操作パターンがいかなるものを示したものである。全体で5つのパターンが存在する。第17図に現われなかった2つのパターンは、 V_0/V_f が大きな、言い換えれば V_f/V_0 が小さな場合のものであり、回分操作だけからなるパターンと それに連続操作をつけくわえたパターンである。第18図の結果は次のように解釈される。半回分操作だけで構成されているものは、運転時間に対して、槽容量が大なる場合に現出しており、おそらく生産規模の拡大にともなって

発酵時間を長くすることが不可能な場合、たとえば無菌状態の保持が難しいような場合に適当な運転方式といえる。

一回分発酵だけから成る運転方式は、生産規模・発酵時間共に小なる時に適当であり、もし、発酵時間が十分長くすることが出来るなら、それに連続発酵をつけくればよいことが見てとれる。半回分操作に回分操作をつけくれば

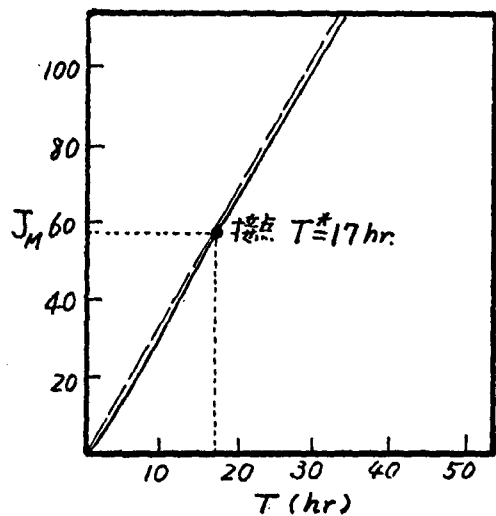


第18図最適運転方式の分類

た運転方式は、最初に見た半回分操作だけから成る操作領域の上側に帯状に現われている。発酵打切前の回分操作は、いわゆる“熟成”の意味があるようにおもわれる。最後の半回分発酵にはじまり連続発酵に終る運転方式は、生産規模の拡大にともない、発酵時間も十分とれる時に有効なものと考えられる。この運転方式中に現出する回分操作の役割は、おそらく、連続操作へ移行する時の準備として、十分な菌体量を得るためのものと考えられる。一般的な結論としては、発酵生産においては、半回分操作が重要な役割を演じるといえよう。

最後に、一つの重要な結論を導く。このセクションの最初にことわったように、ここでの議論は、槽中の液を完全になくすような状況を回ひして進められたものであった。この限定付で得られる結果を手がかりにして、槽を空にすることを考えた場合に関する何らかの情報を引出せないかを検討する。第19図は、横軸運転時間 T に對して、リジンの最

大収量を描いたものである。たゞし、 $X(0)$ は前の場合と同様に
 0.75、原料液中の制限基質濃度 J^0 も同様 2.8% であるが、
 V/ν は 6.0 $F_M = 0.175 V < \infty$ にした。第19図中に、原典
 を通り、収量の最大曲線 $J_M(T)$ に接する直線をあわせて描
 いてある。この接点は、単位運転時間当り収量が最大とな
 る、運転時間をあたえる。今の場合は 17 時間である。さて、
 この $T=17$ 時間の運転を n 回繰り返すとすれば、 $n \times T^*$
 時間内に得られるリジン量は、 $J_M(n \times T^*)$ の値をこえる。な
 ぜなら、直線が曲線の上側に存在するから。このことは、
 今まで考えた運転方式より、もっと収量が高くなる運転方
 式を見い出せることを意味する。それは、今まで考慮外に
 おかれた、発酵液の完全な排出と同時に、新たなものを仕込む
 という、操作を運転期間中に n
 回おこなうことをゆるしたた
 めである。かようにして、限
 定付の問題の解答の中には、
 その限定が、どれ程、対象の
 有り可能性をうばってしまっ
 ているかを、ある程度さぐる
 ことが可能である。その意味
 で、この様な解析は最適化研
 究の新たな分野となるように
 思われる。



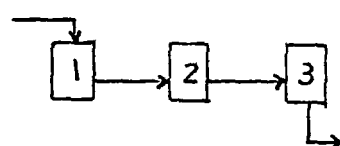
第19図 最大リジン収量

5.4 結論

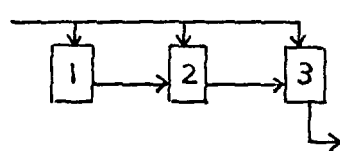
単槽系の運転方式を決定する問題を定式化し、発酵槽の容量と運転時間の大小によって、最良な運転方式がいかに変化するかを、リジン発酵について検討した。収量を最大とすることを目的とした時には、発酵槽の容量が大きくなるにともなって、もし運転時間を長くできなければ、半回分運転が最良であり、一方、運転時間が長くできれば、半回分操作により槽を満量とした後連続操作を実施するのが最良の運転方式であることが判明した。かような傾向は、運転方式の改良の一般的方向と一致しており、発酵プロセスにおける半回分操作の重要性が理論的に解明された。すなわち、生産規模の拡大にともなって、運転期間を十分に長くできないことが、半回分操作を、主要な操作とならしめているようである。

§6 多槽系の運転方式

この最後の節では、2.1に図示した多槽系(第1図)を取り上げて、定常な連続運転下および動的な運転下での多槽系の特性を検討する。第1図に示した配管系統 S, M, P を有する多槽系は極めて贅沢なシステムといえよう。今まで議論してきた単槽系はいうに及ばず、通常の、上流より下流へ単に培養液を流下させる多段槽列系(第20図(イ))、各槽へ原料を分布供給する多槽系(同図(ロ))、さらにこれらを並列に配置したシステムまで含んでいる。本論文の主目的は、システムの各要素を出入りする物理流の空間的な配置形態を前もってあたえた上で、その時間的なパターンを決定するという運転操作問題を取り扱うことではあるが、いくつかの、前もって考慮した物理流が常に0であれば、それに対応する物理流の空間的配置のシステムを対象としていたことには、結果としてなる。この意味で、本節で取り上げる多槽系の問題は、発酵槽系の構成問題としての側面も有していることを注意しておく。



(イ) 多段槽列系



(ロ) 分布供給系

第20図 多槽系

6.1. では まず 多槽系を記述する方程式系中の変数相互のかかわりを解析し、発酵槽系の最も基本的な特徴を明らかにする。その結果は 6.2 以下の最適問題の解析・解法に反映される。6.2. では 連続定常運転下での多槽系の最適問題を定式化し、リジン発酵に対し、収量を最大にするシステムを構成すると同時に、質的な問題として、得られる培養液

中のリジン濃度と収量の関係がシステムの違いにより、どう変化するかを考察する。6.3では、収量を最大にする多槽系の運転方式を決定する問題を定式化し、最大原理を手掛かりに、最適運転パターンをあたえる。リジン発酵に対する計算結果は、運転時間の变化によって最大収量がどう変わるかが、簡単に読み取れる形でまとめられると同時に、標準的な運転による結果と比較される。

6.1 多槽系の数式モデルの解析

多槽系の状態を規定する方程式系(1.12)~(1.15)をもう一度記すと、

$$(V_n \dot{X}_n) = V_n k_X(S_n) X_n + F_{n-1}^M X_{n-1} - F_n^M X_n - F_n^P X_n \quad (3.11)$$

$$(V_n \dot{S}_n) = V_n k_S(S_n) X_n + F_{n-1}^M S_{n-1} + F_n^S S^0 - F_n^M S_n - F_n^P S_n \quad (3.12)$$

$$(V_n \dot{P}_n) = V_n k_P(S_n) X_n + F_{n-1}^M P_{n-1} - F_n^M P_n - F_n^P P_n \quad (3.13)$$

$$\dot{V} = F_n^S + F_{n-1}^M - F_n^M - F_n^P \quad (3.14)$$

であった。ただし、 $F_0^M = F_N^M = 0$ である。3.1で記した一槽系の定常状態における方程式系の解析では、発酵槽中の制限基質濃度 S が重要な役割——実質上の決定変数としての役割を演じていた。多槽系においても、以下に見るとおり、決定変数 F_n^S にかわって、各槽の制限基質濃度 S_n を、決定変数として、方程式系(3.11)~(3.14)を扱うことがきわめて有効であることがわかる。それを見るためにまず

$$W_n \triangleq V_n X_n, \quad R_n \triangleq V_n (S^0 S_n), \quad Q_n \triangleq V_n P_n$$

を定義される量に関する3つの変数 W_n, R_n, Q_n を導入する。(3.11)~(3.14)をこれらの新変数で表わると、以下に示すごとく、整理された形を得る。

$$\dot{W}_n = k_x(S_n)W_n + U_{n-1}^M W_{n-1} - (U_n^P + U_n^M)W_n \quad (3.15)$$

$$\dot{R}_n = -k_s(S_n)W_n + U_{n-1}^M R_{n-1} - (U_n^P + U_n^M)R_n \quad (3.16)$$

$$\dot{Q}_n = k_p(S_n)W_n + U_{n-1}^M Q_{n-1} - (U_n^P + U_n^M)Q_n \quad (3.17)$$

$$\dot{V}_n = U_n^S V_n + U_{n-1}^M V_{n-1} - (U_n^P + U_n^M)V_n \quad (3.18)$$

ただし、これらの式中で U_n^J ($J=S, M, P; n=1, 2, \dots, N$) は

$$U_n^J = F_n^J / V_n \quad (3.19)$$

を示す。さて、(3.15)において W_n ($n=1, 2, \dots, N$) は、 S_n, U_n^P , および U_n^M がすべてあたえられれば計算され、その結果を (3.16), (3.17) に代入して R_n と Q_n が求まる。 V_n は、(3.18) を解くことなく、 $R_n = V_n(S^0 - S_n)$ の関係より容易に計算される。(3.18)の微分方程式は、 U_n^S を計算するのに用いられる。すなわち

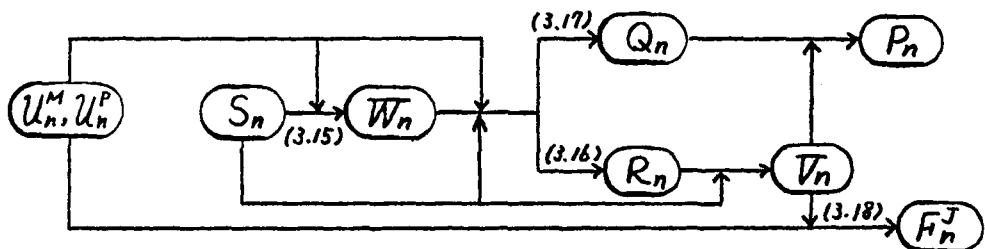
$$U_n^S = \{\dot{V}_n + U_{n-1}^M V_{n-1} - (U_n^P + U_n^M)V_n\} / V_n \quad (3.20)$$

このようにして求めた結果を用いて、本来の決定変数 F_n^J は (3.19) より

$$F_n^J = U_n^J V_n \quad (3.21)$$

で計算しうる。

以上の考察の結果、 S_n を決定変数と考えることにより、方程式系 (3.15)~(3.18) の解き出し方の一つが得られた。これを第21図に示す。



第21図 方程式系(3.15)~(3.18)の解き出し方

制限基質濃度 S を決定変数と考えることにより最適化計算が容易になることは、すでに単槽系の定常最適化において見ることができたが、本節では、多槽系に対してもこのことが真であることを見るであろう。本論文で取扱っている反応モデルにおいては、制限基質濃度 S は、比増殖速度 μ_x に直接関係していた。比増殖速度が他の多くの要因に左右される場合には、ここで記した方程式系の解きだし方は有効でないように見えるが、2.2 で記した、 μ_s や μ_p が μ_x の関数である *Luedeking-Piret* 型のモデルに対しては有効である。すなわちこの場合には、決定変数として、直接、比増殖速度 μ_x を考えればよい。一旦、目的にかなった比増殖速度が決定されれば、今度は、これを実現しうるように、比増殖速度を左右する因子を制御することになる。本論文では、主要な因子として、特定の基質を考え、これを含む原料液の供給および培養液の排出速度を制御することにより、間接的に比増殖速度を制御することを論及してきた。YAMANE *et al.* [35] の報告は、比増殖速度を決定変数と考えることにより、半回分運転での収量最大化の問題をうまく解いたものである。今後、発酵特有のモデル構造を有効に利用した最適化研究の発展がたいに望まれる。

6.2 定常運転下における多槽系

ここでは、第20図(ロ)に示す原料の分布供給を許す多槽系が連続定常運転下にある時、いかなる特性を有するかを、次に記す二つの視点より考察する。その一つは、どのよう

な発酵槽をいくつ用いれば、目的生産物の単位時間当りの収量が最大となるかという問題である。原料の単位時間当りの使用量が規定されている時、発酵槽の総容積が変化するに従って、最大収量がどの程度変化するかを、リジン発酵について具体的に計算する。第二の問題は、上記の収量という量的観点に加えて、得られる培養液中の目的生産物の濃度という質的な観点をも考慮して、段数や原料供給方式の違いが、いかにこの二つの指標間の関係に反映されるかを考察することである。いいかえれば、収量をたて軸に、濃度を横軸にとった平面内で、達成可能な領域が、システムの違いによって、いかに変化するかを見ることである。

収量最大の問題 まず、収量最大の問題を定式化する。第20図(ロ)に示すシステムが、定常状態にある場合の基礎式は、(3.15)～(3.18)において、左辺を0とし、また、培養液の排出が最終槽からのみおこなわれることより、 $U_i^P=0 (i \neq N)$ として、次の方程式系となる。

$$0 = k_x(S_n)W_n + U_{n-1}^M W_{n-1} - U_n^M W_n \quad (3.22)$$

$$0 = -k_s(S_n)W_n + U_{n-1}^M R_{n-1} - U_n^M R_n \quad (3.23)$$

$$0 = k_p(S_n)W_n + U_{n-1}^M Q_{n-1} - U_n^M Q_n \quad (3.24)$$

$$0 = U_n^S V_n + U_{n-1}^M V_{n-1} - U_n^M V_n \quad (3.25)$$

ただし、 $n=1, 2, \dots, N$ であり、境界条件として、

$$U_0^M = 0, \quad U_N^M = U_N^P \quad (3.26)$$

を付しておかねばならない。

一オ、単位時間当りの収量は、

$$J = F_N^P P_N = U_N^M Q_N \quad (3.27)$$

であたえられこれは、(3.24)を $n=1$ より $n=N$ まで加えあわせることにより、

$$J = \sum_{n=1}^N c_p(S_n) W_n \quad (3.28)$$

と変形することができる。問題は、(3.22)~(3.26)の制約条件下で(3.28)を最大とすることである。ただし、発酵槽の総容積と、原料使用量の上限は定められているものとする。すなわち、

$$\sum_{n=1}^N V_n = V_M \quad (3.29)$$

$$\sum_{n=1}^N F_n^S \leq F_M \quad (3.30)$$

さて、リジン発酵を想定して、 $c_s = -c_x/Y$ なる関係が成立している場合について考察を進めて見よう。この時は、(3.23)の両辺に "Yield Constant" Y を乗じて、(3.22)を引ければ、反応項が消えて、次の関係を得る。

$$U_{n-1}^M(W_{n-1} - YR_{n-1}) = U_n^M(W_n - YR_n) \quad (3.31)$$

これに境界条件(3.26)の第一式 $U_0^M = 0$ を代入すると、 $n=1$ に対して、 $(W_1 - YR_1) = 0$ を得るが、この結果を、(3.31)の $n=2$ に代入して、 $(W_2 - YR_2) = 0$ を得る。一般に、このようにして、次の関係が成立することが容易に推測される。

$$W_n - YR_n = 0 \quad (3.32)$$

この量論関係は今まで、しばしば見てきたものである。この結果を用いて、 W_n のすべてを消去することができる。このようにして、制約条件として、実質的に考慮しなければならないものは、(3.23)のみである。すなわち、 R_n が

$V_n(S^0, S_n)$ であった (3.15)) ことを思いおこせば, (3.23) は,

$$0 = -k_s(S_n) Y V_n(S^0, S_n) + y_{n-1} - y_n \quad (3.33)$$

となる。ただし ここで y_n は

$$y_n \triangleq u_n^M R_n = F_n^M(S^0, S_n) \quad (3.34)$$

を意味している。(3.28)の収量 J は, w_n を消去して,

$$J = \sum_{n=1}^N k_p(S_n) Y V_n(S^0, S_n) \quad (3.35)$$

と表現される。一方, (3.30)の不等号制約条件式は, その左辺が 単位時間当りの使用原料を表わしており, これは, 当然 最終段から排出される培養液流量 F_N^M に等しくなければならぬ ((3.25)を $n=1$ より $n=N$ まで加えればよい)。この事実を (3.34)の $n=N$ に考慮すれば

$$y_N \leq F_N^M(S^0, S_N) \quad (3.36)$$

となり, y_N と S_N に関する不等号制約条件におきかえることができる。もう一つの等号制約条件 (3.29) は, ラグランジュ乗数 λ を導入して (3.35) の評価関数に組み込んでしまえば, 最終的に所与の問題は, 次のラグランジュアン \mathcal{L} を (3.33) と (3.26) の制約下で最大とする問題に帰着される。

$$\mathcal{L} = \sum_{n=1}^N \{ k_p(S_n) Y (S^0, S_n) - \lambda \} V_n \quad (3.37)$$

以上のごとく, 問題は, (3.37) のラグランジュアン \mathcal{L} を (3.33) と (3.36) の制約条件下で最大にすることになった。等号制約条件 (3.33) は, 差分方程式であり, その微分化によ

て得られる微分方程式

$$\dot{y} = -k_s(s)Y(s^0, s)D \quad (3.38)$$

は、半回分運転下の基礎微分方程式'に対応していることを注意しておく。実際 (2.34)において、(2.37)の特別な場合 $X_0 + YS_0 - YS^0 = 0$ が成立しておれば $X = Y(S^0, S)$ となり (2.34)は (3.38) と実質的に同じである。一方 (3.37)の加算記号 Σ を積分記号にかえて得られる式は、

$$\int \{k_p(s)Y(s^0, s) - \lambda\} D dt \quad (3.39)$$

であり、これは、定理I中の評価関数 (2.33)に対応している。

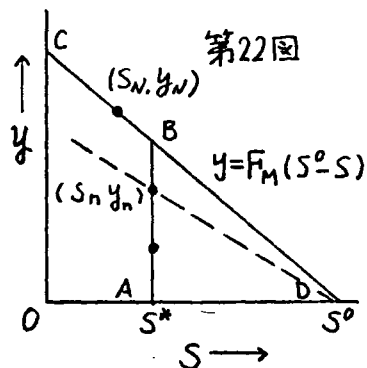
この、半回分発酵と多段連続定常発酵の類似性を利用して、問題を解くことを以下に試みる。そのためまず (3.33)を D_n について解き、(3.37)に代入すると

$$L = \sum_{n=1}^N \frac{Yk_p(s_n)(s^0, s_n) - \lambda}{Yk_s(s_n)(s^0, s_n)} \cdot (y_n - y_{n-1}) \quad (3.40)$$

を得るが、これは 半回分発酵の問題における (2.35)に対応していることは明らかである。この結果 L が $\{(s_n, y_n)\}$ の関数として表現されたので、 s と y の平面内で (3.40)を最大とする点列 $\{(s_n^*, y_n^*)\}$ を求めればよい。ただし、この点 (s_n^*, y_n^*) は (3.36)を満足していなければならない。 y_n が (3.33)より増加点列を作らねばならない ($-k_s(s)Y(s^0, s) \geq 0$)ことを考えれば、(3.40)を最大にする $\{s_n\}$ は $(y_n - y_{n-1})$ の係数を最大とするはずである。そこで次式を最大とする s_n を s^* とする。

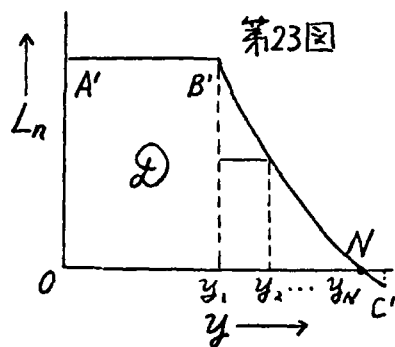
$$L_n = \{Yk_p(s_n)(s^0, s_n) - \lambda\} / Yk_s(s_n)(s^0, s_n) \quad (3.41)$$

この時求める点列は、第22図に示す、折線ABC上になければならない。直線CDは $y=F_M(S^0-S)$ を示しており終点 (S_N, y_N) が、(3.36)より、この直線上にあれば利用できる原料を、最大限 F_M だけ用いていることを意味する。点 (S_N, y_N) とD点 $(S^0, 0)$ を結ぶ直線の勾配は、(3.34)



に示す式より、 F_n^M をあたえることになる。このようにして、求める点列が存在する曲線ABCが求まったので、この曲線に沿って、 L_n の値を y_n に対して点綴してみる(第23図)

$A'B'$ の線分は第22図の線分ABに対応する L_n の値であり L_n の最大値を示している。一方 $B'C'$ の部分は第22図のBCに沿っての L_n の変化を示したものである。実際の評価関数に対応する L の値の上限は(3.40)より、曲線



$OA'B'NO$ によって囲まれる部分の面積であることは容易に知れる。これを実現しうる多槽系を見い出してみよう。 y が 0 より y_1 までの槽中の基質濃度は一定値 S^* であるゆえ(3.33)および(3.34)より

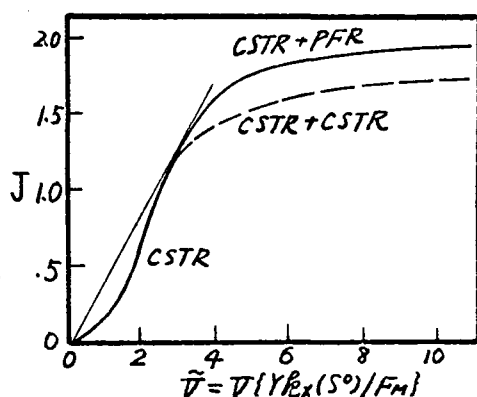
$$y_1 = Y D_r k_s(S^*)(S^0 - S^*)$$

$$y_1 = F_1^M(S^0 - S^*)$$

の二式より槽容積 D_r と 供給原料の流量 $F_1^S (= F_1^M)$ が知れる。一方 y が y_1 より y_N の区間では、連続的に槽中の基質濃度

を変化させねばならないから、完全混合槽でこれを実現するには、無限に多くの、無限に0に近い槽を並べる以外はない。これは栓流型の反応槽を意味することは、よく知られている。かようにして、収量を最大にする多槽系は、完全混合槽と栓流型の反応器を連続したものとなる。この結果は、REUSSER [5], BISCHOFF [7] および IMADA et al [39] の得た結果と一致する。以上は解析的に導びかれた一般的な結果であるが、次に具体的な数値計算の結果を、リジン発酵について見てみよう。

第24図は、総容積 V_M に種々の値をあたえた時最大収量が、いかに変化するかを見たものである。横軸は無次元容積 $(V/F_M) \cdot k_x(S^0)/Y$ を示している。この値が小さい時には単槽の完全混合槽を用いるのが最適であり、大きくなると先に記した完全混合槽と栓流型反応器からなる二槽系が最適なシステムとなっている。



第24図 最大リジン収量
($S^0=2.8$)

この限界点は、図に示したごとく 最大収量曲線へ、原点から引いた接線の接点に対応しており、単位容積当りの収量が最大となる点である。このように総容積の変化によりシステムの構成が変わることは、興味深い結果であろう。なを図中の破線で示した部分は、栓流型反応器を完全混合槽一個で代用した時の収量を示している。この結果によると、完全混合槽を二槽用いただけで相当の効果が得られている。

量と質の問題 多槽系の特性を表わす指標として、目的生産物の収量と同時に、培養液中のその濃度を考えた時、多槽系は どの程度有効なシステムであるかを検討する。

まず、収量 J_1 と濃度 J_2 との間にどのような関係が成立しているかを調べる。(3.35) に記したごとく、収量は

$$J_1 = \sum_{n=1}^N \ell_p(S_n) Y(S^0 - S_n) V_n \quad (3.42)$$

であたえられる。一方濃度 J_2 は 目的生産物の含まれている培養排出液の流量で、上の収量を除いたものであるゆえ、

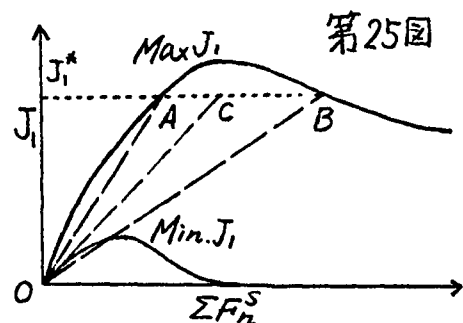
$$J_2 = J_1 / \sum_{n=1}^N F_n^P \quad (3.43)$$

で表現される。定常連続運転下においては、排出流量の総和 $\sum F_n^P$ は、供給原料流量に等しいから (3.43) は、

$$J_2 = J_1 / \sum_{n=1}^N F_n^S \quad (3.43)'$$

とも表現される。(3.43)' の関係が 2 つの指標間に成立していることを念頭に置いて、ここでは、各槽の容積 V_n を、すべて等しい値 V に固定されているものとして、槽数と原料供給方式の異なる多槽系において、 J_1 と J_2 の達成可能な領域が、いかに異なるかを調べる。すなわち、 J_1 をたて軸に、

J_2 を横軸にとった平面内のいかなる領域が達成可能かを槽数 N をパラメータとして、第 20 図に示す、原料供給方式の異なる 2 つの多槽系について調べる。第 25 図に示すごとく、



横軸に使用原料流量の総和 $\sum F_n^S$ をとり、これに対して、収量 J_1 の最大値と最小値をプロットし点綴すると、これらの2つの曲線 $\text{Max } J_1, \text{Min } J_1$ の間の領域が、 $\sum F_n^S$ に対する J_1 の達成可能な領域である。ところが(3.43)'の関係は、 J_1 をある値、たとえば図に示す J_1^* に固定した時 濃度 J_2 が、第25図の直線 $J_1 = J_1^*$ の一部 AB 上の任意の点 C と原点 O を結ぶ直線の勾配であることを示している。この最大値と最小値は、第25図に示すように、直線 OA と OB の勾配である。このようにして求まる J_2 の最大・最小値を J_1 に対して点綴すれば、一つの領域が (J_2, J_1) -平面上に得られるが、これは、とりもなおさず、求めたい J_1 と J_2 の達成可能領域である。従って、解かねばならない問題は、 $\sum F_n^S$ を種々の値に固定して、 J_1 の最大値と最小値を見い出す問題である。すなわち、

$$\begin{cases} \text{Max. } \{ J_1 \mid \sum_{n=1}^N F_n^S = p \geq 0 \} \\ \text{Min. } \{ J_1 \mid \sum_{n=1}^N F_n^S = p \geq 0 \} \end{cases} \quad (3.44)$$

なるパラメータ p を含む最大最小化問題群である。

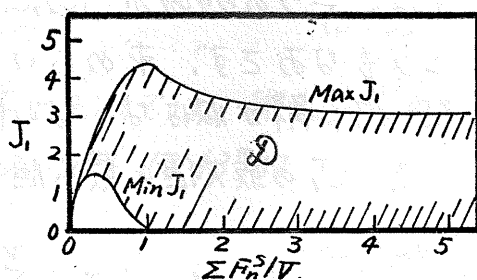
この種の最大最小化問題群を、解くため有効な計算手法として、TAKAMATSU *et al* [40] によって開発された“最大感度法”があり、本論文においても、これを用いることにより、リジン発酵に対して以下に記す結果を得た。

まず、第25図の J_1 の達成可能領域を求めた結果の一例を第26図に示す。これは、第20図(ロ)の3槽の原料分布供給系の結果である。この図によると、原料使用量を増加させるにつれて、収量の最大値・最小値が単調に増加すること

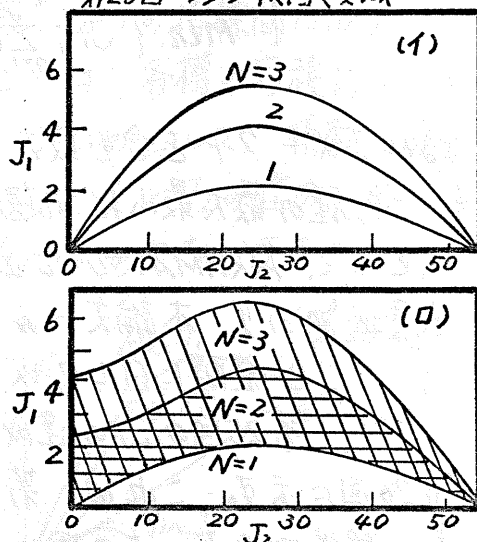
はく、いずれも最大値を有していることが見てとれる。これは、槽中の基質濃度に対して、生産物の生成速度が最大値を有していることに由来しており、発酵に特有な現象の一つといえる。また、原料使用量がある程度大きくなると、収量の最小値が0となっているが、これも発酵特有の現象である“*Wash-out Steady State*”の存在に由来している。すなわち、完全混合槽において、滞留時間が短かく、菌体の増殖速度が遅い状態が長く続けば、最終的に、槽中の菌がすべて流出してしまう状態におちつく結果となり、生産物の生成速度は0となる。このような定常状態を“*Wash-out Steady State*”という。

第26図から、先に示した方法で J_1 と J_2 の達成可能な領域を求めた結果を第27図に示す。(イ)は、第20図(イ)の通常のも段系に対する結果で N が3槽までの結果であるが、いずれも達成可能領域は、曲線であり、相互にかさなっていない。一方(ロ)は第20図の(ロ)に対応する分布供給系の結果であるが、達成可能領域は $N=2, 3$ に対して二次元的な広がりをしており $N=3$ の領域は、 $N=2$ の領域を含んでいる。

以上の結果は、多槽系の有



第26図 リジン収得領域



第27図 達成可能領域

効性というのは、原料を分布供給する系を用いてはじめて発揮されるということを示していよう。

以上で、定常な連続運転下にある多槽系の特性のいくらかを明確にしえたが、次に、動的な非定常運転下で多槽系がどんな意味を有するかについて考察する。

6.3. 非定常運転下における多槽系

いままでは、定常運転下にある多槽系を考察したが、運転期間が比較的短い発酵プロセスでは、これだけでは不十分であり、非定常な運転期間をも含めて考察することが望まれる。ここでは、収量最大の問題を、非定常状態を前提として定式化し、多槽系の最適な運転方式を求め、多槽系が、この面からどのような意味を有しているかをさぐってみる。

まず、最大収量をあたえる運転方式を求める問題を定式化する。系の非定常状態は、(3.15)~(3.18)の微分方程式系で記述されるが、運転開始時の系の状態——初期状態を規定しなければならない。§5の単槽系の場合と同様、槽中の液量が常に正であるようにするため、運転開始時には、濃度 X_0 の苺体のみを含む前培養液が $V_0(l)$ にけあって、各槽へ適当に配分されているものとする。この時、微分方程式系(3.15)~(3.18)の初期条件は、

$$W_n(0) = V_{n0} \cdot X_0, R_n(0) = V_{n0} S^0, Q_n(0) = 0 \quad (3.45)$$

$$V_n(0) = V_{n0} > 0, \sum_{n=1}^N V_n(0) = V_0 \quad (3.46)$$

となる。

評価の基準は収量であるから、

$$J = \sum_{n=1}^N \left\{ \int_0^T F_n^P P_n dt + V_n(T) P_n(T) - V_n(0) P_n(0) \right\} \quad (3.47)$$

であたえられる。この式の積分項は、運転中に系外に排出される培養液中の目的生産物量であり、 $V_n(T)P_n(T)$ は、運転終了時点で各槽に存在する生産物量、 $V_n(0)P_n(0)$ は、運転開始時の生産物量であるが、今の場合、この最後の項は、(3.45)の初期条件より0である。(3.17)式を積分して $n=1$ より $n=N$ まで加えあわせると、

$$\sum_{n=1}^N \{Q_n(T) - Q_n(0)\} = \sum_{n=1}^N \left\{ \int_0^T k_p(S_n) W_n dt - \int_0^T U_n^P Q_n dt \right\}$$

なる関係を得るが、 $Q_n = V_n P_n$ 、 $U_n^P = F_n^P / V_n$ であったことを思いおこせば(3.15)と(3.19)、(3.47)は次のごとく書きなおせる。

$$J = \sum_{n=1}^N \int_0^T k_p(S_n) W_n dt \quad (3.48)$$

この結果問題は、次のように定式化される。

問題：(3.15)～(3.17)の制約条件のもとで(3.48)を最大にする $U_n^J (J=S, M, P; n=1, 2, \dots, N)$ を求めよ。

ところで、6.1で記したごとく、決定変数 U_n^S のかわりに S_n を決定変数とすることによって、(3.15)～(3.18)の方程式系容易に解き出せることを見た。今の場合、(3.48)は S_n と W_n の汎関数であり、しかも W_n は(3.15)により、 S_n 、 U_n^M 、 U_n^P をあたえれば一意に決定されることを考慮すれば、上で定式化された問題の制約条件は実質的には、(3.15)だけである。

以下、最大原理を手掛りに、名目上の決定変数である、各槽中の基質濃度 S_n ($n=1, 2, \dots, N$) がどのようになっている時に、(3.48) で表現される収量が最大となるかをさぐってみる。そのために、まず、ハミルトニアン H を次のように定義する。

$$H \triangleq \sum_{n=1}^N \{ k_p(S_n) W_n + \lambda_n (k_x(S_n) W_n + u_n^M W_{n-1} - u_n^M W_n - u_n^P W_n) \}$$

ここで、 λ_n ($n=1, 2, \dots, N$) は 補助変数で次の微分方程式系の解である。

$$\dot{\lambda}_n = -\frac{\partial H}{\partial W_n} = -k_p(S_n) - \lambda_n (k_x(S_n) - u_n^M - u_n^P) - \lambda_{n+1} u_n^M \quad (3.49)$$

$$\lambda_{N+1} = 0$$

ただし、終端時間 $t=T$ において、各 λ_n は次の条件を満たす。

$$\lambda_n(T) = 0 \quad (n=1, 2, \dots, N) \quad (3.50)$$

この条件は、 $W_n(T)$ が 規定されていないことに由来する。さて、最大原理によれば、(3.48) を最大にする S_n, u_n^M, u_n^P は、上記のハミルトニアンを最大にする必要がある。そこでハミルトニアンを、これらの決定変数ごとに整理しておく。

$$H = \sum_{n=1}^N \{ k_p(S_n) + \lambda_n k_x(S_n) + \lambda_n u_n^P \} W_n + \sum_{n=1}^{N-1} u_n^M (\lambda_{n+1} - \lambda_n) W_n \quad (3.51)$$

第一項目は S_n と u_n^P に関係した部分であり、第二項目は、 u_n^M に関係した部分を集めたものである。注目すべきことは、もし、 λ_n が すべての n について、常に等しいなら

ば、(3.51)の形のハミルトニアンを最大にする S_n はすべて等しく、また U_n^P も互に等しくなる。しかも この時、ハミルトニアン の第二の U_n^M に関係した項は 常に0であり、 U_n^M の値にかかわらない。 実際、 S_n および U_n^P がすべての n について、それぞれ等しいなら、評価関数(3.48)は、等しい S_n を S とおけば、

$$J = \int \{ k_p(S) \sum_{n=1}^N W_n \} dt \quad (3.52)$$

となり、総荷体量 $\sum W_n$ として、関係するだけであり、各槽にいかにかそれが分布しているかにはよらない。しかも この総荷体量 $\sum W_n$ は 各 S_n と U_n^P が等しい場合には、基礎方程式(3.15)を $n=1$ より N まで 加え合せることにより、

$$\sum_{n=1}^N \dot{W}_n = k_x(S) \sum_{n=1}^N W_n - U^P \sum_{n=1}^N W_n \quad (3.53)$$

となって たしかに U_n^M に関係することはない。

そこで、このような特異な状況があるのかどうかを、(3.49)の補助変数 λ_n の微分方程式を考察することにより、調べる。 λ_n がすべて等しいならば $(\lambda_i - \lambda_{i-1}) = 0$ が成立するはずであり、 $i=N$ から順次 これを調べてみよう。

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_N - \dot{\lambda}_{N-1} = & \{ -k_p(S_N) - \lambda_N k_x(S_N) + \lambda_N U_N^P \} \\ & - \{ -k_p(S_{N-1}) - \lambda_{N-1} k_x(S_{N-1}) + \lambda_{N-1} U_{N-1}^P \} \\ & (\lambda_N - \lambda_{N-1}) U_{N-1}^M \end{aligned}$$

となっている。そこで 第二項目 $\{ \}$ の内の λ_{N-1} を λ_N に置き換え、それによって生じる 不一致分

$$\{ \lambda_{N-1} k_x(S_{N-1}) - \lambda_{N-1} U_{N-1}^P \} - \{ \lambda_N k_x(S_{N-1}) - \lambda_N U_{N-1}^P \}$$

を加えて、整理すると、

$$\begin{aligned}\dot{\lambda}_N - \dot{\lambda}_{N-1} = & \{k_p(S_{N-1}) + \lambda_N k_x(S_N) - \lambda_N u_{N-1}^p\} \\ & - \{k_p(S_N) + \lambda_N k_x(S_N) - \lambda_N u_N^p\} \\ & + (\lambda_N - \lambda_{N-1}) \{u_{N-1}^p - k_x(S_{N-1}) + u_{N-1}^m\} \quad (3.54)\end{aligned}$$

となる。一方、第一項目の $\{ \}$ 内の λ_N を λ_{N-1} におきかえその時生じる不一致分

$$\{-\lambda_N k_x(S_N) + \lambda_N u_N^p\} - \{-\lambda_{N-1} k_x(S_N) + \lambda_{N-1} u_N^p\}$$

を加えておけば、次の表現を得る。

$$\begin{aligned}\dot{\lambda}_N - \dot{\lambda}_{N-1} = & \{k_p(S_{N-1}) + \lambda_{N-1} k_x(S_{N-1}) - \lambda_{N-1} u_{N-1}^p\} \\ & - \{k_p(S_N) + \lambda_{N-1} k_x(S_N) - \lambda_{N-1} u_N^p\} \\ & + (\lambda_N - \lambda_{N-1}) \{u_N^p - k_x(S_N) + u_{N-1}^m\} \quad (3.55)\end{aligned}$$

これらは いずれも $(\lambda_N - \lambda_{N-1})$ に関する変係数の線形常微分方程式とみよせる。しかも その境界条件として (3.50) より $t=T$ において $\{\lambda_N(T) - \lambda_{N-1}(T)\} = 0$ であり、強勢項

$$P_1 \equiv \{k_p(S_{N-1}) + \lambda_N k_x(S_N) - \lambda_N u_{N-1}^p\} - \{k_p(S_N) + \lambda_N k_x(S_N) - \lambda_N u_N^p\}$$

および

$$P_2 \equiv \{k_p(S_{N-1}) + \lambda_{N-1} k_x(S_{N-1}) - \lambda_{N-1} u_{N-1}^p\} - \{k_p(S_N) + \lambda_{N-1} k_x(S_N) - \lambda_{N-1} u_N^p\}$$

の正負により $0 \leq t \leq T$ の符号がきまり、か一定である(たとえばポントリヤ-フィン の名著「常微分方程式」参照)。

さて、 $S_N, S_{N-1}, u_N^p, u_{N-1}^p$ が (3.51) のハミルトニアンを最大としているとすれば 強勢項 P_1 は 負または 0 であり、 P_2 は、非負である。この事実より (3.54) と (3.55) より

$$\lambda_N - \lambda_{N-1} \geq 0, \quad \lambda_N - \lambda_{N-1} \leq 0 \quad (3.56)$$

を得る。

(3.56)の2つの関係は、最適軌道に沿っては、 λ_N と λ_{N-1} が等しくなければならないことを示している。以下帰納法により $\lambda_i = \lambda_{i+1}$ を仮定することにより、 $i=N-1$ で示したと同様の手順により $\lambda_{i-1} = \lambda_i$ を得る。結局すべての λ_n が等しくなり、それにより、ハミルトニアン(3.51)を最大にするように選ばれる $\{v_n, u_n^P\}$ はすべて等しくなる。この結果は、先の(3.52), (3.53)の形で示したように、 u_n^M に関係なく、総貯体量 $\sum w_n$ に依存することを暗示している。このような変数の縮約は、槽中の液量 V_n および 供給原料の流量 F_n^S , 排出培養液流量 F_n^P についてもおこなうことができる。すなわち、 $W = \sum w_n$ と同様

$$V \triangleq \sum_{n=1}^N V_n, \quad F^S \triangleq \sum_{n=1}^N F_n^S, \quad F^P \triangleq \sum_{n=1}^N F_n^P \quad (3.57)$$

とおき、同時に、平均貯体濃度 というべき量 X を

$$X \triangleq \frac{\sum_{n=1}^N w_n}{\sum_{n=1}^N V_n} = W/V \quad (3.58)$$

導入して、(3.15), (3.16) および (3.18) を縮約することが可能である。その結果は、

$$\dot{X} = k_x(S)X - F^S X/V \quad (3.59)$$

$$\dot{S} = k_s(S)X + F^S(S^0 - S)/V \quad (3.60)$$

$$\dot{V} = F^S - F^P \quad (3.61)$$

を得る。これは 単槽系の基礎式(3.1)~(3.3)となんらかれる所はない。ただ 変数の意味するものが(3.57), (3.58)にかわっただけである。各槽間を連結する F_n^M は、この時、

いかなる役割を担っているのか。各槽中の液量のバランスをとる役割を持っているといえよう。たとえば一槽目が満量になれば、二槽目への培養液の移送を行なうことを可能にしている。もしこのパイプラインがなければ一槽目が満量になれば、この槽から直接に培養液を系外へ排出するか、もしくは、原料供給を打ち切らねば運転を続けることは不可能である。数学的にこのことを表現するならば、最適化を、各槽に対する槽の液容量に関する不等号制約

$$0 \leq V_n \leq V_{Mn} \quad n=1, 2, \dots, N \quad (3.62)$$

のもとで実施するかかりに、全体としての不等号制約

$$\sum V_n \leq V_M = \sum V_{Mn} \quad (3.63)$$

のもとで実施すればよい ということである。今、ここで問題にしている直列多槽系では、常に上流側から下流側へだけ槽間の培養液の移送を許している、 $F_n^M \geq 0$ であるゆえ、初期の首仕込量の配分の仕方によっては、(3.63)の等号が成立する前に(3.62)の不等号のいずれかが犯されてしまう可能性がある。このようなことが生じないためには、初期の首を含む前培養液の各槽への配分を適当にあたえる必要がある。すなわち(3.46)の初期条件を工夫せねばならない。最も簡単な対策は、等配分 $V_n(0) = V_0/N$ であり、この場合には、(3.62)と(3.63)は同じことを意味する。最適軌道に沿って $\{S_n, U_n^P\}$ がすべて等しいことより、各槽への原料供給量 F_n^S も等しくとり、かつ $F_n^M = 0$ とすれば十分であるから V_n も等しくなる。このことより(3.62)と(3.63)の不等号制約条件は一致する。一般には上流側程、仕込み量を大としておけば、 F_n^M を操作するこ

とにより、実質的に、(3.63)のみが制約となるようにできる。

以上の結果は、“最適運転方式”として次のように要約することができる。

多槽系の最適運転方式(収量最大の意味で)

(i) まず運転開始時に、苳体を含む前培養液 V_0 を

$$V_n(0) \leq V_{n+1}(0)$$

を満たすように配分せよ。

(ii) 各槽の制限基質濃度 S_n および各槽からの培養液排出量 F_n^P を液量 V_n で除した値 U_n^P が等しくなる操作を実施せよ。そのために、もしすべての槽に対して、

$$V_n \leq V_{Mn}$$

ならば、 $F_n^S/V_n = U_n^S$ が等しくなるように原料供給量を調整すればよい。もし、

$$V_i = V_{M1}, \dots, V_i = V_{Mi}, V_{in} < V_{Min1}, \dots, V_N < V_{MN}$$

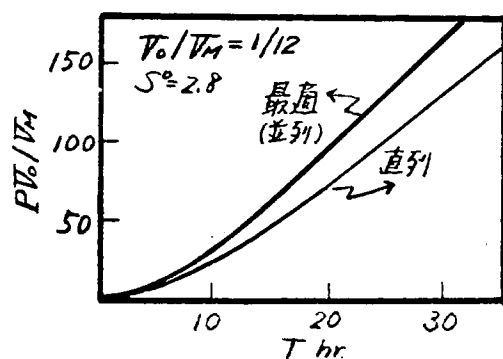
なる状態になれば F_n^M ($n=1, 2, \dots, i$) を正にとって、

$n=i$ 以下の槽があふれないようにすればよい。

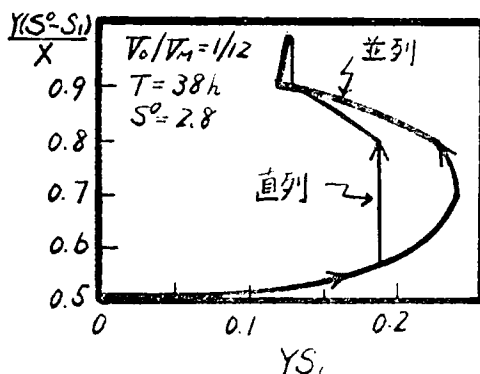
(iii) すべての槽が満量とあれば $U_n^P > 0$ として、各槽より培養液を排出して運転を続ける。

以上の操作において、 F_n^S および F_n^P の具体的数値は、縮約された問題、制約条件(3.59)~(3.61)のもとで(3.52)を最大とする問題の解として得られる。これは単槽系に対する問題の解と一致している。第一槽目から順次培養液量を満量にせしめるという操作方式は、英国 Distiller 社のパン酵母生産プロセスに見られるものである(F.C.

WEBB 著「生物化学工学」(小林5記)産業図書1963年 p627-628)。代謝生産物を目的生産物とするような発酵、代表的な例としてリジン発酵などでは、多槽系の運転の基本方針としては、第一槽目を培養に二槽目を目的生産物の生産槽にするように、原料供給方式が定められるのが普通であろう。ところが、ここで示した収量最大化をねらった多槽系の運転として、特殊な場合ではあるが 菌の初期仕込量 $V_0(t)$ を等しくとった場合には、槽間の移送量を 0 とする、すなわち、 $F_M(t)=0$ とするのが最良であり、この場合、まったく同一の運転下にある並列多槽系になってしまう。そこで、最後に、現実と考えられている多槽系と、ここで得られた並列の多槽系との間にどれ程の収量の差があるかを、リジン発酵の場合に見ておこう。第28図は、運転時間に対して、上記の2つのシステムで得られる収量を比較したものである。第28図によれば、運転時間の長期化につれて収量の差が広がっていくことが明らかとなっている。第29図には、参考のため、基質消費の量収得への割合の指標 $(S^0-S)/X$ が第一槽目においていかに違っているかの一例を示してある。



第28図 リジン収量の比較



第29図 $(S^0-S)/X$ の比較(一槽目)

6.4. 結論

本節では多槽系を、定常運転と非定常運転下にある場合の二つに分けて、主として目的生産物の収量の面から解析した。定常運転下においては、単位総容積当りの収量を最大とする限りにおいては、単槽系で十分であり、もし、総容積が十分大なら、完全混合槽と栓流型反応器を結合した多槽系が理想的であった。その意味で、完全混合槽を直列に結合した多槽系は、理想的なシステムの近似としての意味を有しているといえよう。また、収量と同時に濃度を考慮した場合には、完全混合槽列システムは、原料を分布配分した時に、メリットが出てくることが、明白となった。

一方、非定常運転下においては、収量を最大とするには、通常考えられているような、直列多槽系を用いる必要はなく、単に単槽系を並列に配置した多槽系で十分であることがわかった。このことから、単位容積当りの収量は多槽系・単槽系によらず、同一の最大値を持ち、多槽系は、通常考えられている程メリットのあるシステムではないように思われる。

付 録

A 操作変数を線形に含む最適制御問題の数値解法

操作変数を線形に含む制御系は次の微分方程式系で表現されている。

$$\dot{x}_i = A_i(x) + \sum_{j=1}^r B_{ij}(x) u_j \quad (i=1, \dots, n) \quad (A-1)$$

ここで $x \triangleq (x_1, \dots, x_n)^T$, $u = (u_1, \dots, u_r)^T$ は状態変数ベクトル, 操作変数ベクトルである。 A_i および B_{ij} 達は、状態変数の非線形関数である。この様な制御系を対象とする、最大(小)値問題を 操作変数を線形に含む最適制御問題と呼ぶ。化学プロセスの動的な挙動は、しばしば、(A-1)のような常微分方程式で記述されるが、その代表的な例が、完全混合の槽型反応器であろう。本文中で定式化されたすべての問題は、(A-1)の微分方程式を制約条件として持っていた。そこで、ここでは、この種の問題の数値解法について言及する。

本論に入る前に、操作変数が線形の形で基礎式中に現出することによって、最適制御問題にいかなる特異な状況が生じてくるかを、簡単に、記しておく。ポントリャーギンの最大原理によれば、所望の操作変数は、次式で定義されるハミルトニアン H を最大にするものである。

$$H = \sum_{i=1}^n \lambda_i \left\{ A_i(x) + \sum_{j=1}^r B_{ij}(x) u_j \right\} \quad (A-2)$$

ここで λ_i 達は、随伴変数と呼ばれ、

$$\lambda_i = -\frac{\partial H}{\partial x_i} = \sum_{k=1}^n \lambda_k \left\{ \frac{\partial A_k}{\partial x_i} + \sum_{j=1}^r \frac{\partial B_{kj}}{\partial x_i} u_j \right\} \quad (A-3)$$

を満すものである。(A-2) のハミルトニアンを各 u_j に対して最大とする時、 H がこの u_j を陽に含まないような状況、たとえば、 u_j の係数 $\{\sum \lambda_i B_{ij}(x)\}$ が ある時間区間で恒等的に 0 となってしまうような状況が生じれば、 H を最大とする u_j を決定することはできなくなる。これは“特異”と呼ばれ、今日まで、理論的研究が多くなされている。化学プロセスを対象とした問題にも、このような状況はしばしば出現し、古くから言及されてきた。最近になって、化学工学関係の雑誌にも、特異な状況が生じることを前提とした、数値計算法に関する報告が見られるようになった [A-1~A-10]。一般的理論研究に関する成果も、今日では、まとまった形で発表されている [A-11~A-17]。それらによると、残された大きな問題は、特異な状況を含んだ、解の全体をいかに構成するかということである。“山登り”的な繰返し計算による解法は別にすれば、制御系の構造上の特徴を生かした興味深い解法が三つある。その一つは、グリーン定理を用いる方法 [A-18~A-22] であり、二つめは、正準変換を用いる KELLEY の方法 [A-23] である。最後の一つは、ここで提案する“最大感度法”を用いる方法である。これらはいずれも、その適用限界を有してはいるものの、対象とする制御系の構造に関する洞察に興味深い点を持っており、以下、それを対比させながら記述する。

A.1 グリーン定理を用いる方法

この解法の数学的な詳細は HERMES の成書 [A-18] にゆずり、ここでは、MIELE の明解な記述 [A-19] に従って説明する。この方法が対象とする制御系は、(A-1) で $n=2, r=1$ の場合であり、系の初期状態 $x(0)$ と終端 $x(T)$ は完全に規定されている場合である。このような条件のもとで

$$J = \int_0^T L(x) dt = \int_0^T L(x_1, x_2) dt \quad (A-4)$$

を最大とする軌道を見い出すことが目的である。この方法の第一ステップは、(A-4) の積分を状態空間内の線積分として表現しなおすことである。そのため (A-1) の微分方程式を次のように書かえる。

$$dx_1 = A_1(x_1, x_2) dt + B_{11}(x_1, x_2) u_1 dt \quad (A-5)$$

$$dx_2 = A_2(x_1, x_2) dt + B_{21}(x_1, x_2) u_1 dt \quad (A-6)$$

これらを dt と $(u_1 dt)$ の線形連立方程式と見て、 dt について解けば $(A_1 B_{21} - A_2 B_{11}) \neq 0$ という仮定 (定常点に状態がないということに対応している) のもとでは、

$$dt = \frac{B_{21} dx_1 - B_{11} dx_2}{A_1 B_{21} - A_2 B_{11}} \quad (A-7)$$

を得る。これを (A-4) の右辺に代入することにより、 J を線積分で表現することができる。

$$J = \int_C \{ M(x_1, x_2) dx_1 + N(x_1, x_2) dx_2 \} \quad (A-8)$$

ここで関数 M, N は

$$M = \frac{L B_{21}}{A_1 B_{21} - A_2 B_{11}}, \quad N = \frac{-L B_{11}}{A_1 B_{21} - A_2 B_{11}} \quad (A-9)$$

また \int_C なる記号は、あたえられた両端を結ぶ一つの軌道 C に沿った積分を意味している。この方法の第二のステップは、(A-8)の線積分を評価すること。すなわち、相異なる2つの軌道、ただし両端は共有している軌道 C_1 と C_2 に沿った J の値 J_{C_1} と J_{C_2} の差を計算することである。

$$\begin{aligned}\Delta J &= J_{C_1} - J_{C_2} = \int_{C_1} M dx_1 + N dx_1 - \int_{C_2} M dx_1 + N dx_2 \\ &= \oint M dx_1 + N dx_2\end{aligned}\quad (A-10)$$

(A-10)で \oint なる記号は、 C_1 を正の方向に、 C_2 を逆方向にたどった時に得れる一つの閉曲線を一巡りした時の線積分を意味している。そこでこの閉曲線によってかこまれた領域を D とする(図A-1)。この時、上の線積分はグリーン定理により、 D での面積積分に変換される。すなわち

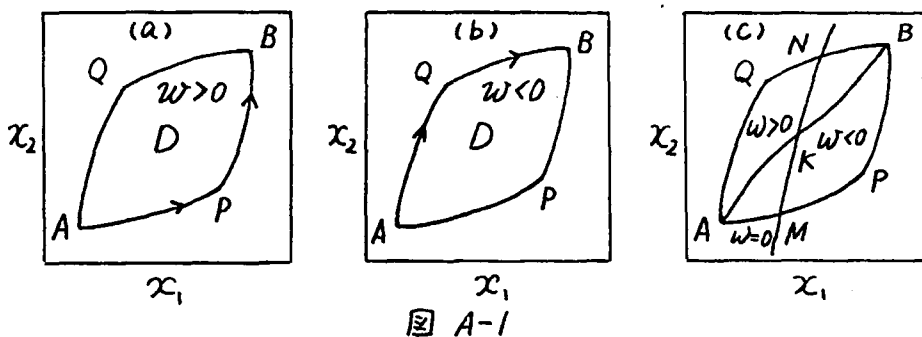
$$\oint M dx_1 + N dx_2 = \iint_D \left\{ \frac{\partial N}{\partial x_1} - \frac{\partial M}{\partial x_2} \right\} dx_1 dx_2$$

そこで $\mathcal{W}(x_1, x_2) = \partial N / \partial x_1 - \partial M / \partial x_2$ とおくと ΔJ は、

$$\Delta J = \iint_D \mathcal{W}(x_1, x_2) dx_1 dx_2 \quad (A-11)$$

従ってもし D において $\mathcal{W}(x_1, x_2)$ が常に正となっていれば、 $\Delta J > 0$ であり、 $J_{C_1} > J_{C_2}$ なる結果を得る。逆に $\mathcal{W} < 0$ なら、不等号は逆になる。この事実を用いて、 J を最大とする、一つの軌道が見い出せる。図A-1におこるすべての状況を示している。図A-1の(a)では、許容領域——比較の対象となる軌道が存在する領域 図では曲線Eでかこまれた範囲内である——において $\mathcal{W} > 0$ である場合を示し、(b)では、

$w < 0$ である場合を、(c)では許容領域で w がその符号を変える場合が示されている。(a)の場合 軌道 \overrightarrow{APB} と他の任意の軌道と比較する時、常に $J_{\overrightarrow{APB}}$ が大で、逆に(b)の場合には $J_{\overrightarrow{APB}}$ が最小で $J_{\overrightarrow{AQB}}$ が最大となる。(c)のような場合



には、今 $w=0$ なる曲線の許容領域内の部分を MN とすれば A と B を結ぶ一つの軌道 \overrightarrow{AMKNB} を考え、それと任意の軌道と比較する。たとえば \overrightarrow{AKB} と比較すれば

$$\begin{aligned} 4J &= J_{\overrightarrow{AMKNB}} - J_{\overrightarrow{AKB}} = J_{\overrightarrow{AMK}} + J_{\overrightarrow{KNB}} - J_{\overrightarrow{AK}} - J_{\overrightarrow{KB}} \\ &= J_{\overrightarrow{AMKA}} + J_{\overrightarrow{KNBK}} > 0 \end{aligned} \quad (A-12)$$

以上の比較において反時計回りを正方向と考えている。このようにして、解軌道を得るのに要求される計算は、 w の正負を分割している $w(x_1, x_2) = 0$ なる曲線を求めることだけである。2次元の空間内に許容領域と2点 A, B がその境界上に規定されている時、あたえられた線積分を最大にする軌道を見い出すこれ以上簡単な方法は他になからう。問題は、(A-1)の形で u_1 に関する不等号制約条件として、間接的に許容領域が規定されている場合に生じる。これに

関する詳細な議論は、HERMESとHAYNESの論文[A-20]にゆずる。また高次元 $n > 2$ に対して、同様の議論はHAYNES[A-21]に見られるが $r = n-1$ であり、実際に解軌道を見い出す具体的な手法にはいたっていない。最後に、得られた解軌道を実現する u が許容範囲内に存在しない場合には、この手法は無力であることを注意しておく。

A.2. 正準変換を用いる手法

この手法は、それだけで、問題の解をあたえるわけではなく、最大原理とあわせて使用することにより解を求める方法である。KELLEY[A-23]は次の様な操作変数を唯一つ有す n 次元の問題をあげている。

$$\dot{x}_i = A_i(x) + B_{i1}(x)u_1, \quad (i=1, 2, \dots, n) \quad (A-13)$$

この制御系に対して、両端固定の最短時間問題を考えると(A-2)のハミルトニアン H 中に u_1 は線形に現われ、その係数 $\sum B_{i1}\lambda_i$ が0となるようなことが生じれば H を最大とする u_1 を唯一定めることができなくなる。この特異な状況を回避するために、彼は次のような考えで、変数変換をおこなった。まずとりあえずは未知であるような $(n-1)$ 個の関数 $f_j(x)$ ($j=1, \dots, n-1$) を用いて、状態変数 x を

$$z_j = f_j(x), \quad z_n = x_n \quad (A-14)$$

によって z へ変換するとすれば、

$$\dot{z}_j = \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j}{\partial x_i} (A_i + B_{i1}u_1) \quad (A-15)$$

$$\dot{z}_n = \dot{x}_n = A_n(x) + B_{n1}(x)u_1 \quad (A-16)$$

を得る。そこで(A-15)の右辺の u_1 の係数に着目して、それ

が、恒等的に 0 となるように関数 $f_j(x)$ を定める。すなわち

$$\sum_{i=1}^n \frac{\partial f_j}{\partial x_i} B_{ii}(x) = 0 \quad (A-17)$$

を満たすように f_j を定めることにする。(A-17) は 線形の一階偏微分方程式であり、その理論によれば $(n-1)$ 個の独立な関数が存在して (A-17) を満たす。そこでこれらの関数を用いて、(A-14) の変数変換をおこなえば、元の制御系は 次の様な形に変換される。

$$\dot{z}_j = \bar{A}_j(z), \quad \dot{z}_n = \bar{A}_n(z) + \bar{B}_n(z)u, \quad (A-18)$$

変換された制御系 (A-18) で注目すべきことは、新しい状態変数の最初の $(n-1)$ 個 z_j ($j=1, 2, \dots, n-1$) に関する微分方程式は直接、操作変数 u によって制御されていないで、それは、状態変数 z_n を通じて制御されることである。この事実より、最初の $(n-1)$ 個の微分方程式において、 z_n を新たに制御変数と考え、 z_j 達を状態変数と考えることができる。もしこのように考えた時、 z_n が線形に現われなければ、最大原理を用いて、最適な z_n が決定される。すなわち

$$\sum_{j=1}^{n-1} \frac{\partial}{\partial z_n} (\bar{\lambda}_j \bar{A}_j(z)) = 0, \quad \sum_{j=1}^{n-1} \frac{\partial^2}{\partial z_n^2} (\bar{\lambda}_j \bar{A}_j(z)) < 0 \quad (A-19)$$

これが KELLEY のあたえた、特異軌道が最適であるかどうかを判定する条件である。この時、実際の操作変数 u は、決定された z_n を用いて (A-18) の第 2 式によって見い出すことができる。すなわち

$$u = \frac{\dot{z}_n - \bar{A}_n(z)}{\bar{B}_n(z)} \quad (A-20)$$

以上が、KELLEY の示した正準変換による手法の概略である。この手法も、グリーン定理を用いた手法と同様に、最適な解軌道が求まれば、(A-1)中に現われる各 u_j の線形性を利用して、所望の u を見い出そうという立場に立っているといえよう。これは、他の多くの数値計算法が直接、所望の u を繰返し計算により求めようとしているのとは対照的である。前者の立場に立った時、解決していない難点は、操作変数に対する陽な、不等号制約条件の処理にある。後者に関しては、それは、状態に対する不等号制約条件の処理である。 u の繰返し計算による手法が対象とする制御系に対しては、さめめて広い範囲を原理的には取扱いえるのに対して、最適軌道を求めようとする諸手法が対象とする制御系は、さめめて限られていることを見た。すなわちグリーン定理による手法では $n=2, r=1$ であったし、正準変換による手法では $r=1$ であった。

以下に提案する“最大感度法”による手法は、この対象とする制御系の範囲をすこし広げようとする努力の結果得られたものである。適用範囲を先に記しておけば、それは、 n が r に等しいか、1つだけ多い場合である。

A.3. 最大感度を用いる手法

ここでは、とりあえずは、 $n=r+1$ の場合、すなわち状態変数の数が操作変数の数より 1つだけ多い場合を考える。かような制御系に対して、次の評価関数 J を最大にすることを考えよう。

$$J = \int_0^T \left\{ A_0(x) + \sum_{j=1}^{n-1} B_{0j} u_j \right\} dt \quad (A-21)$$

本法の最大のポイントは (A-21) の時間に関する積分を状態空間内での線積分に書きかえる点にある。そのためにまず (A-1) の制御系を次のようなバッフ方程式系と解釈する。

$$dx_i = A_i(x)dt + \sum_{j=1}^{n-1} B_{ij}(x)u_j dt \quad (A-22)$$

$i=1, 2, \dots, n$

これを $dy_j \triangleq u_j dt$, dt について解き出すために, $A \triangleq (A_1, \dots, A_n)^t$, $B_j \triangleq (B_{1j}, \dots, B_{nj})^t$ とし, $n \times n$ のマトリックス $M \triangleq (A, B_1, \dots, B_{n-1})$ を導入する。今このマトリックスが考えている状態空間内の領域で正則であると仮定すれば $M^{-1}(x)$ が存在して dy_j, dt は

$$\begin{bmatrix} dt \\ dy_1 \\ \vdots \\ dy_{n-1} \end{bmatrix} = M^{-1} \begin{bmatrix} dx_1 \\ dx_2 \\ \vdots \\ dx_n \end{bmatrix} \quad (A-23)$$

であたえられる。これを (A-21) の積分に代入すれば,

$$J = \int M_0(x) M^{-1}(x) dx \quad (A-24)$$

ここで $M_0(x) = (A_0(x), B_{01}(x), \dots, B_{0n-1}(x))$ であり, dx は $(dx_1, dx_2, \dots, dx_n)^t$ を示している。この結果は, (A-21) の積分が状態空間 (x_1, \dots, x_n) 内の線積分で表現されたことを意味し, 操作変数 u_j をあたえるかわりに軌道 $x(t)$ をあたえれば (A-24) によって制御系の評価を得ることを意味している。このような変形は, 操作変数が n 個ある場合にも可能である。この場合には $n+1$ 個目の状態変数として $x_{n+1} \triangleq t$ とおき (A-1) に $dx_{n+1}/dt = 1$ をつけくわえればよい。

残された問題は, (A-24) の線積分を最大にする軌道を見い出すかということである。そのために次式を満たす二つの関数 $g(x)$ と $h(x)$ を導入する。

$\partial h / \partial x = H(x)$, $g(x) = A_0(x) / H(x) A(x)$ (A-25)
 ところで $H(x)$ は 次の関係を満す横ベクトルである。

$$H(x) \{ A(x) \tilde{B}_0(x) - A_0(x) \tilde{B}(x) \} = 0 \quad (A-26)$$

$$\tilde{B}_0(x) \triangleq (B_{01}, B_{02}, \dots, B_{0n-1})$$

$$\tilde{B}(x) \triangleq (B_1, B_2, \dots, B_{n-1})$$

この時 (A-24) の積分は

$$J = \int g(x) dh \quad (A-27)$$

実際、 $\{ A_0(x) H(x) / H(x) A(x) \} M(x)$ を計算すれば”

$$\frac{A_0 H}{H A} \cdot M = \frac{A_0 H}{H A} (A \tilde{B}) = (A_0 \frac{A_0 H \tilde{B}}{H A}) = (A_0 \tilde{B}_0) = M_0$$

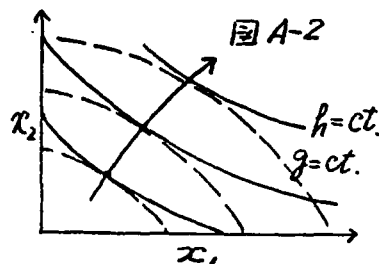
よって

$$M_0(x) M^{-1}(x) = A_0 H / H A \underset{(A-25)}{=} g(x) \partial h / \partial x \quad (A-26)$$

となり、(A-24) の積分は、

$$J = \int g(x) dh \quad (A-28)$$

に帰着される。そこで (A-25) を満す関数が見出せたとして (A-28) を最大とすることを考えてみよう。図-A-2 に示すごとく、 $g(x) = \text{const.}$, $h(x) = \text{const.}$ の等高線を状態空間に描いた時 これらの接点を点綴した結果 得られる曲線に沿って (A-28) が、最大となることは明らかであろう。問題は、多次元でかつ、関数 $g(x)$, $h(x)$ が 解析的に見出せない時、いかに



して、所望の軌道を見い出すかということである。図A-2に示した各接点は、次の代数方程式系に関する最大値問題群の解である

$$\text{Max } \{g(x) \mid h(x)=p\} \quad (A-29)$$

ここで p はパラメータであり、この問題の解を $x^*(p)$ とした時、これが図A-2の解曲線である。従って (A-29) を解けばよいが、この種の最大値問題群を有効に解く計算手法として“最大感度法”が知られている[A-24]。この手法は (A-29) の問題に即していえば、「 $h(x)$ の増分に対する $g(x)$ の増分の比を最大とするようなアクションを順次、取り続けよ」ということになる。この増分比が感度といわれるものであり (A-25) の関係を用いて感度を計算すると

$$S(x) \triangleq \frac{\Delta g}{\Delta h} = \frac{(\partial g / \partial x) \Delta x}{(\partial h / \partial x) \Delta x} = \frac{\{\partial(A_0/H|A)/\partial x\} \Delta x}{H \Delta x}$$

となり、 $h(x)$, $g(x)$ を知らなくても感度 $S(x)$ は計算される。この感度を実際のアクションである操作変数と関連づけるには、 Δx に元の制御系の関係 (A-22) を代入すればよい。実際 Δx は (A-22) より $A \Delta t + \sum B_j u_j \Delta t$ で近似され、

$$S(x) = \frac{\{\partial(A_0/H|A)/\partial x\} (A + \sum B_j u_j)}{H(A + \sum B_j u_j)} \quad (A-30)$$

と計算される。ここで H は、(A-26) より求まり $S(x)$ は、制御系を規定するベクトル A と B_j より x の関数として求めることができ、偏微分方程式 (A-25) を解く必要はない。この感度を用いて、最適軌道を見いだす手順を書けば、

- (i) 初期点 $x(0)$ で $S(x)$ を最大にする u_j を許容範囲内で見い出す。

- (ii) この u_j を (A-1) に代入して 微小時間 Δt だけ積分する。
- (iii) 新しい状態 $x(\Delta t)$ に対して、再度 $S(x)$ を計算し、それを最大にする u_j を見い出す。
- (iv) 以下、(ii)(iii) を繰返す。

この単純な繰返し計算は、時間 T をも含めてすべての状態が固定されている時には、実際の評価関数の値をステップごとに計算して、それが最大となる時点で打切られる。また両端が状態空間内に完全に固定されている時には、初期点から上の計算をすすめると同時に、終点より逆時間方向に計算をすすめ、両軌道が会合する時点で計算を打切る。その他の種々の境界条件が付されている場合には、ラグランジュ乗数を用いて条件付問題を、それなしの問題に帰着するのが有効であろう。たとえば終端時間 T が規定されている場合には、本来の評価関数に代わって、

$$L = J - \lambda \int_0^t dt$$

を最大にする問題に帰される。ここで λ は一定なラグランジュ乗数であり、終端時間 t は自由にとられる。

以上のごとく、境界条件に対する工夫をいくつか準備しておく必要があるにしても、繰返し計算それ自身は、きわめて単純であり、いわゆる収束計算に類するものは、いっさい不要であり、計算時間に関する心配をほとんど必要としないでよいことは 大きな利点といえよう。この手法の適用範囲は、 $r=n$ もしくは $n-1$ の場合に限られることを最後に注意しておく。

B. 定理(第2章§4)の証明

§4の定理を、より一般的に書けば次の様に書ける。

定理(一般形) : 時間の関数 $u(t)^*$ が $0 \leq t \leq T^*$ において

$$\bar{J} = \int_0^{T^*} \{g(u(t)^*) - \lambda\} dt$$

を最大とし、かつその最大値が0ならば"その時に限り この組 $\{u(t)^*, T^*\}$ は

$$J = \int_0^T g(u(t)) dt / T$$

を最大とする。

証明: 組 $\{u(t)^*, T^*\}$ に等しくない $\{u(t), T\}$ のすべてに対して、もし、

$$0 = \int_0^{T^*} \{g(u(t)^*) - \lambda\} dt > \int_0^T \{g(u(t)) - \lambda\} dt$$

が成立するならば"

$$\lambda = \int_0^{T^*} g(u(t)^*) dt / T^*, \quad \lambda > \int_0^T g(u(t)) dt / T$$

よって、組 $\{u(t)^*, T^*\}$ は J を最大とする。逆にそうならば

$$\int_0^{T^*} g(u(t)^*) dt / T^* > \int_0^T g(u(t)) dt / T$$

今 $\lambda = \int_0^{T^*} g(u(t)^*) dt$ とおけば"明らかに

$$0 = \int_0^{T^*} \{g(u(t)^*) - \lambda\} dt > \int_0^T \{g(u(t)) - \lambda\} dt$$

C. 命題(第3章§5)の証明

§5の命題の内容は次の補題の形で表現される。

補題: $\bar{u}(t)$ および $G(t) > 0$ があたえられている時、
制約条件

$$\dot{v} = V(\bar{u}(t) - u), \quad v(0) = v_0, \quad 0 < v \leq v_f, \quad 0 \leq u \leq u_m(t)$$

のもとで

$$J = \int_0^T v G(t) dt$$

を最大とする u は

$$u = 0 \quad (v < v_f \text{ の時}), \quad u = \bar{u}(t) \quad (v = v_f \text{ の時})$$

である。

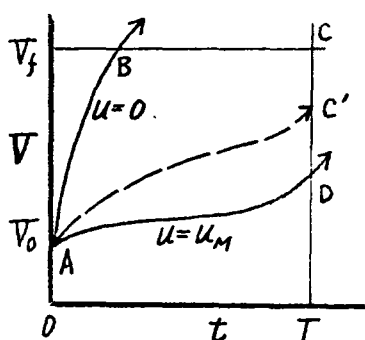
証明: グリーン定理を用いて証明する。 (t, v) -平面を考え
 $u=0$, $u=u_m$ に対応する二本の軌道と $v=v_f$, $t=T$ の二本
の直線によって囲まれる領域 E が許容領域である(下図)。
軌道 \vec{ABC} と他の任意の $t=T$ なる
直線で終る軌道、たとえば $\vec{AC'}$
とを考え J の値を比較する。

$$J_{\vec{ABC}} - J_{\vec{AC'}} = \int_{\vec{ABC}} v G dt - \int_{\vec{AC'}} v G dt \triangleq \Delta J$$

$\vec{C'C}$ にそって J の値は変化しない

いゆえ、軌道 $\vec{CC'}$ を $\vec{AC'}$ につけくわえた軌道 $\vec{AC'CC'}$ と \vec{ABC} と
比較することにより

$$\Delta J = \oint_{ABCC'A} v G dt = \iint_D -G(t) dt \cdot dv > 0$$



この評価式で反時計回りに軌道が一巡した時積分が正であることを注意しておく。すなわち一巡軌道 $\overrightarrow{ABCC'A}$ は (t, \mathcal{V}) 平面で時計回りであり、 $G(t) > 0$ とあわせて、 $\Delta J > 0$ となっている。軌道 $\overrightarrow{AC'}$ は任意であったから、 J を最大とする軌道は \overrightarrow{ABC} である。このことより 補題の結果を得る。さらに $\mathcal{U} = F^2/\mathcal{V}$ であることを考えれば §5 の命題を得る。

使用記号表

Q	(1.3)式中の実験定数
F^M	系内の他の槽へ移送される培養液排出速度
F^P	系外へ排出される培養液排出速度
F^S	原料液の供給速度
H	<i>Hamiltonian</i>
J	評価(目的)関数
K	(1.3)式中の実験定数
k_p	単位苜量当りの代謝産物の生成速度
k_s	単位苜量当りの基質消費速度
k_x	比増殖速度
L	<i>Lagrangian</i>
P	代謝産物の槽中濃度
Q	代謝産物の槽中の量
R	槽中での消費基質量
r_p	代謝産物の生成速度
r_s	基質消費速度
r_x	苜増殖速度
S	槽中の基質濃度
S^0	原料液中の基質濃度
T, t_f	運転時間, 運転終了時刻
u	操作変数ベクトル
u^M, u^P, u^S	(3.19)で定義される操作変数
V	槽中の液量
V_M, V_f	槽容量, 運転終了時の槽液量

W	槽中での質量
X	槽中での質量濃度
\mathbf{x}	状態変数ベクトル
Y	(1.4)式中的実験定数

ギリシヤ文字

α, β	(1.7)式中的実験定数
μ_m	(1.3)式中的実験定数
λ	時間に関する制約条件に対するラグランジュ乗数
λ_n, λ_i	<i>Hamiltonian</i> を定義する補助変数

下付添字

n	槽番号
N	最終槽の番号
0	状態変数の初期値

引用文献

本文

- [1] A. Constantinides, J. L. Spencer and E. L. Gaden,
Optimization of Batch Fermentation Processes I and II,
Biotech. and Bioeng. 12, p.803 and p.1081 (1970).
- [2] R. E. King, J. Aragon and A. Constantinides,
Specific Optimal Control of a Batch Fermentor,
INT. J. Control 20, p.869 (1974)
- [3] R. E. King, *Optimal Energy Conservation in a*
Batch Penicilline Process, INT. J. Control 22, p.29 (1976).
- [4] A. Lukasik, C. Foulard and A. Chery,
Identification des procedes de fermentation
discontinus: application au procede de fabrication
de l'erythromycine, Journées de Formation de
l'AFCET (1975).
- [5] F. Reusser, *Theoretical Design of Continuous*
Antibiotic Fermentation Units, Appl. Microbiol.
9, p.361 (1961).
- [6] D. Herbert, R. Elsworth and R. C. Telling,
The Continuous Culture of Bacteria; A Theoretical
and Experimental Study, J. Gen. Microbiol. 14,
p.601 (1956).
- [7] K. B. Bischoff, *Optimal Continuous Fermentation*

Reactor Design, The Canadian J. of Chem. Eng. 44, p.281 (1966).

[8] G. D'Ans, P. Kobotovici and D. Gottlieb, Time-optimal Control for Model of Bacterial Growth, J. of Optimization Theory and Application 7, p.61 (1971).

[9] G. D'Ans, P. Kobotovici and D. Gottlieb, A Nonlinear Regulator Problem for a Model of Biological Waste Treatment, IEEE Trans. on Automatic Control AC-16, p.341 (1971).

[10] G. D'Ans, D. Gottlieb and P. Kobotovici, Optimal Control of Bacterial Growth, Automatica 8, p.729 (1972).

[11] D. Bourdau and C. Foulard, Identification and Optimization of Batch Culture Fermentation Processes, 1st European Conf. on Computer Control and Fermentation, Dijon, France (1973).

[12] S. Yamashita, H. Hoshi and T. Inagaki, Automatic Control and Optimization of Fermentation Processes: Glutamic Acid, Fermentation Advances Edited by D. Perlmutter, Academic Press, New York, p.441 (1969).

[13] V.R. Ray and A. Constantinides, Mathematical Modeling and Optimization of the Glutamic Acid Fermentation, AIChE Symp. Series 69 No 132,

p.114(1973).

- [14] 塩谷捨明, 高松武一郎, 微生物反応プロセスの制御に関する研究の動向, 第9回生物化学工学講演討論会, 大阪(1974).
- [15] H.M. Tsuchiya, A.G. Fredrickson and R. Aris, *Dynamics of Microbiol Cell Population, Advances in Chemical Engineering vol. 6, Academic Press, New York, p.125 (1966).*
- [16] E.L. Gaden, *Fermentation Process Kinetics, J. Biochem. Microbiol. Tech. & Eng. 1, p413(1959).*
- [17] R. Luedeking and E.L. Piret, *A Kinetic Study of the Lactic Acid Fermentation: Batch Process at Constant pH, J. Biochem. Microbiol. Tech & Eng. 1, p.393(1959).*
- [18] 大野弘, 田村章, 中西英二, 高松武一郎, 連続発酵プロセスの定常最適化——多槽システムによるアミロース発酵, 化学工学協会姫路大会研究発表会B109, 姫路(1973).
- [19] H. Ohno and E. Nakanishi, *Optimal Feed Distribution in a Sequence of Stirred Tank Reactors, J. of Chemical Engineering of Japan 9, p.76 (1976)*
- [20] E. Fabian, *Decoupling, Disturbance Rejection and Sensitivity, Ph.D. Thesis, Dep of Electl. Engrg., Univ. of Toronto. (1974).*

- [21] 中井保行, 化学プロセスの多変数制御に関する基礎的研究, 京都大学工学研究科修士論文 (1974).
- [22] H. Hermes, Controllability and the Singular Problem, SIAM J. Control 2, p.241 (1965).
- [23] I. Gumowski and C. Mira, Optimization in Control Theory and Practice, Cambridge Univ. Press, Cambridge, p.71 (1968).
- [24] A. Miele, Extremization of Linear Integrals by Green's Theorem, Optimization Techniques, Edited by G. Leitman, Academic Press, New York, p.69 (1962).
- [25] H. Hermes and W. Haynes, On the Nonlinear Control Problem with Control Appearing linearly. SIAM J. of Control 1, p.85 (1963).
- [26] H. Hermes and P. LaSalle Jr., Functional Analysis and Time-optimal Control, Academic Press, New York, p.104 (1969).
- [27] T. Takamatsu, I. Hashimoto, S. Sioya, K. Mizuhara, T. Koike and H. Ohno, Theory and Practice of Optimal Control in Continuous Fermentation Processes, Automatica 11, p.141 (1975).
- [28] 榎本義一, 布川晃, 勝間昭一郎, 操作量を線形に含む一次元非線形制御系の最適制御問題, システムと制御 15, p.148 (1971).

- [29] R. Aris, *The Optimal Design of Chemical Reactors*, Academic Press, New York, p. (1961)
- [30] M.T. Kuo, D.I. Rubin and B.S. Wright, *Optimization of Complex Chemical Processes*, I&EC Process Design and Development 5, p.404(1961).
- [31] R. Jackson and M.G. Senior, *The Optimization of Chemical Reactors by Delayed Addition of Reactant*, Chemical Engineering Science 23, p.971 (1968).
- [32] J. G. von de Vusse and H. Voetter, *Optimum Pressure and Concentration Gradient in Tubular Reactors*, Chemical Engineering Science 14, p.90 (1961).
- [33] D.C. Dyson and F.J.M. Horn, *Optimum Distributed Feed Reactors for Exothermic Reversible Reactions*, J. of Optimization Theory and Application 1, p.40(1967).
- [34] V.M. Fishman and V.V. Biryukov, *Kinetic Model of Secondary Metabolite Production and its Use in Computation of Optimal Conditions*, Biotech. & Bioeng. Symp. No.4, p.647(1974).
- [35] T. Yamane, T. Kume, E. Sada and T. Takamatsu, *A Simple Optimization Technique for Fed-batch Culture*, J. of Fermentation Technology 55, p.587 (1977).

- [36] H. Ohno, E. Nakanishi and T. Takamatsu,
Optimal Control of a Semibatch Fermentation,
Biotech. and Bioeng. 18, p.847(1976).
- [37] 大野 弘, アミノ酸発酵における最適流量政策, 未発表報告書(1974).
- [38] H. Ohno, E. Nakanishi and T. Takamatsu,
Optimum Operating Mode for a Class of Fermentation,
Biotech. and Bioeng. 20, P (1978).
- [39] I. Imada, T. Kaieda and H. Taguchi,
Optimization of d-Galactosidase Production
in Multi-stage Continuous Culture of Mold,
J. of Fermentation Technology 51, p.431(1973).
- [40] T. Takamatsu, I. Hashimoto, H. Nishitani and
S. Tomita, The Optimal Design of Large Complex
Chemical Processes: Development of the Max-
Sensitivity Method, Chemical Engineering
Science 31, p.705(1976).

付 録

- [A-1] J. D. Paynter and S. G. Bankoff, Computational
Methods in Process Optimization I, Recycle
Plant with Bounded Controls, The Canadian
J. of Chemical Engineering 44, p.340(1966).

- [A-2] J.D. Puynter and S.G. Bankoff, *Computational Methods in Process Optimization II, Variable Recycle Ratio or Reactor Length with Bounded Controls*, The Canadian J. of Chemical Engineering 45, p.226 (1967).
- [A-3] J.H. Seinfeld and L. Lapidus, *Singular Solutions in the Optimal Control of Lumped- and Distributed-parameter Systems*, Chemical Engineering Science 23, p.1485 (1968).
- [A-4] T.F. Edgar and L. Lapidus, *The Computation of Optimal Singular Bang-bang Control I: Linear Systems*, AIChE J., 18, p.774 (1972).
- [A-5] T.F. Edgar and L. Lapidus, *The Computation of Optimal Singular Bang-bang Control II: Nonlinear Systems*, AIChE J., 18, p.780 (1972).
- [A-6] N. Nishida, Y.A. Lin, L. Lapidus and S. Hira-take, *An Effective Computation for Sub-optimal Singular and/or Bang-bang Control*, AIChE J., 22, p.505 (1976).
- [A-7] D.Y.C. Ko and W.F. Stevens, *Studies of Singular Solutions in Dynamic Optimization: I Theoretical Aspects and Methods of Solution*, AIChE J., 17, p.249 (1971).
- [A-8] D.Y.C. Ko and W.F. Stevens, *Studies of*

Singular Solution in Dynamic Optimization:
II Optimal Singular Design of a Plugflow
Tubular Reactor, AIChE J., 17, p.160 (1971).

[A-9] D.J. Bell, Singular Extremals in the
Control of a Stirred Reactor, Chemical
Engineering Science 24, p.521 (1968).

[A-10] M.A. Soliman and W.H. Ray, A Computational
Technique for Optimal Control Problems Having
Singular Arcs, INT. J. of Control 16, p.261 (1972).

[A-11] H.J. Kelley and H.G. Mayer, Singular
Extremums, Topics in Optimization Edited
by G. Leitman, Academic Press, New York,
p. 63 (1967).

[A-12] C.D. Johnson, Singular Solutions in
Problems of Optimal Control, Advances in
Control Systems 2 Edited by C.T. Leondes,
Academic Press, New York, p. 209 (1965).

[A-13] D.H. Jacobson, Totally Singular Quadratic
Minimization Problem, IEEE Trans. on Automatic
Control AC-16, p. 651 (1971).

[A-14] R. Gabasov and F.M. Kirillova, High
Order Necessary Conditions for Optimality,
SIAM J. Control 10, p.127 (1972).

[A-15] 島 公修, 特異制御問題, システムと制御 16, p.942 (1972).

[A-16] D.J. Bell, Singular Problems in Optimal Control — a Survey, INT. J. of Control 21, p.319 (1975).

[A-17] D.J. Bell and D.H. Jacobson, Singular Optimal Control Problem, Academic Press, New York (1975).

[A-18] H. Hermes and P. LaSalle Jr., Functional Analysis and Time-optimal Control, Academic Press, New York, p.104 (1969).

[A-19] A. Miele, Extremization of Linear Integrals by Green's Theorem, Optimization Techniques Edited by G. Leitman, Academic Press, New York, p.69 (1962)

[A-20] H. Hermes and G. Haynes, On Nonlinear Control Problem with Control Appearing Linearly, SIAM J. Control. 1, p.85 (1963).

[A-21] G. Haynes, On the optimality of a Totally Singular Vector Control: An Extension of the Green's Theorem Approach to Higher Dimensions, SIAM J. Control 4, p.662 (1966).

[A-22] G. Cooke, Application of Green's Theorem to Optimization Problems with State Variable

Inequality Constraints, IEEE Trans. on Automatic Control AC-12, p.105(1967).

[A-23] H.J. Kelley, *A Transformation Approach to Singular Subarcs in Optimal Trajectory and Control Problems, SIAM J. Control 2, p.234 (1964).*

[A-24] T.Takamatsu, I.Hashimoto, H.Nishitani and S.Tomita, *The Optimal Design of Large Complex Chemical Processes : Development of the Max-sensitivity Method, Chemical Engineering Science 31, p.705(1976).*

謝 辞

発酵槽中の複雑にからみあった現象の背後にひそむ、自然の摂理と、常微分方程式で表現された制御系の無味乾燥に見える形式にかくされた内容の豊富さの両方に目をうばわれながらも、本論文をまがりなりにも完成しえたのは、京都大学工学部教授 高松武一郎先生の終始度らぬ御指導のたまものであったことを思い、心から感謝の意を表わします。さらに 京都大学工学部助教授 橋本伊織先生から受けた御理解ある御鞭達には、頭の下る思いです。

第一章を完成しえたのは、協和醗酵工業株式会社に勤務中に受けた、微生物工業の専門技術者・研究者諸氏からの、直接の御指導の結果であり、感謝の気持ちでいっぱいです。最後に、本論文の完成の場を提供していただき、格別の御配慮を賜わった、神戸大学工学部教授 中西英二先生に感謝いたします。その他にも ほとんど枚挙しきれない程多くの方々の御援助、御助言、御鞭達を受けました。なかでも 高松研究室の先輩、同輩、後輩諸氏の御協力に負う所が大きい事を、感謝と共に、附記 いたします。